

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	20
Abkürzungsverzeichnis	43
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	49
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	50
4.1.1 Mortalität.....	55
4.1.2 Morbidität.....	55
4.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	58
4.1.4 Verträglichkeit.....	58
4.1.5 Subgruppenanalysen.....	62
4.1.6 Gesamtbewertung.....	62
4.2 Methodik.....	65
4.2.1 Fragestellung.....	66
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	68
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	73
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	73
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	73
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	74
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	76
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	77
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	78
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	80
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	80
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	82
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	82
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung.....	83
4.2.5.2.3 Analyse-Populationen.....	97
4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik.....	99
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	100
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	107
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	108
4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen.....	109
4.2.5.5.2 Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen.....	114
4.2.5.5.3 Methodik der Subgruppenanalysen.....	114
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	115
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	118
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118

4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	118
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	120
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	122
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	123
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	126
4.3.1.2.1.1	Studiendesign.....	144
4.3.1.2.1.2	Studienpopulation.....	144
4.3.1.2.1.3	Intervention.....	166
4.3.1.2.1.4	Vergleichstherapie	167
4.3.1.2.1.5	Dauer der Studie	173
4.3.1.2.1.6	Analysezeitraum	176
4.3.1.2.1.7	Endpunkte.....	176
4.3.1.2.1.8	Patientencharakteristika.....	178
4.3.1.2.1.9	Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	179
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	180
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	181
4.3.1.3.1	Endpunkt – RCT	182
4.3.1.3.1.1	Mortalität – Gesamtüberleben – RCT	186
4.3.1.3.1.2	Morbidität – Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT.....	193
4.3.1.3.1.3	Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression – RCT.....	198
4.3.1.3.1.4	Morbidität – Langzeitremission – RCT.....	201
4.3.1.3.1.5	Morbidität – Ansprechen – RCT	206
4.3.1.3.1.6	Morbidität – Minimale Resterkrankung (MRD)-Negativitätsrate – RCT	221
4.3.1.3.1.7	Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RCT	225
4.3.1.3.1.8	Morbidität – EQ-5D VAS – RCT.....	231
4.3.1.3.1.9	Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCT	246
4.3.1.3.1.10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – RCT	301
4.3.1.3.1.11	Verträglichkeit – UE – RCT	339
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	670
4.3.1.3.2.1	Übersicht über die Subgruppen	671
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studien ALCYONE und OCTANS	676
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – UE der Studien ALCYONE und OCTANS	776
4.3.1.3.2.4	Zusammenfassung der Subgruppenanalysen.....	883
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	883
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	884
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	884

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	884
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	885
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	885
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	885
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	888
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	888
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	888
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	888
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	889
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	890
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	890
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	891
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	892
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	892
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	892
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	893
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	893
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	893
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	894
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	894
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	894
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	894
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	896
4.4.2.1	Mortalität	896
4.4.2.2	Morbidität	897
4.4.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	899
4.4.2.4	Verträglichkeit	900
4.4.2.5	Subgruppenanalysen	904
4.4.2.6	Gesamtbewertung	904
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	907
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	908
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	908
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	908
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	908
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	908
4.6	Referenzliste.....	910
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		926
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		931

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	933
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	934
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	1042
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	1107
Anhang 4-G : Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen und den zeitadjustierten Analysen	1159
Anhang 4-H : Spezifizierung der nicht über SOC, SMQ oder HLT definierten Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse	1197
Anhang 4-I : Tabellarische Darstellung aller Subgruppenanalysen (signifikant und nicht-signifikant).....	1201
Anhang 4-J : Kaplan-Meier-Kurven SOC und PT	1771
Anhang 4-K : Ergebnisse der Metaanalyse (Modell mit festen Effekten)	1991

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle-4-1: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen.....	62
Tabelle 4-2: Einschlusskriterien sowie Begründung für die Studienbewertung.....	71
Tabelle 4-3: Analyse-Populationen in der Studie ALCYONE.....	98
Tabelle 4-4: Analyse-Populationen in der Studie OCTANS.....	98
Tabelle 4-5: Subgruppen für die Studie ALCYONE.....	109
Tabelle 4-6: Subgruppen für die Studie OCTANS.....	110
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	136
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS.....	139
Tabelle 4-16: Patientencharakteristika der Gesamtpopulation (ALCYONE) und der Subgruppe EMA-Definition („ASCT-Nichteignung“ EMA-Population).....	147
Tabelle 4-17: Patientencharakteristika der Gesamtpopulation (OCTANS) und der Subgruppe EMA-Definition („ASCT-Nichteignung“ EMA-Population).....	152
Tabelle 4-18: Übersicht über die Ergebnisse der Studie ALCYONE mit D-VMP vs. VMP	157
Tabelle 4-19: Übersicht über die Ergebnisse der Studie OCTANS mit D-VMP vs. VMP....	160
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Mortalität – <i>Gesamtüberleben</i>	186
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität - <i>Gesamtüberleben</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	187

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Mortalität – <i>Gesamtüberleben</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	188
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Mortalität – <i>Gesamtüberleben</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	191
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Morbidität – <i>PFS</i>	193
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>PFS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	195
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Morbidität – <i>PFS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	196
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Morbidität – <i>PFS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	197
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Mortalität – <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i>	198
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität – <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Morbidität – <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	200
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Morbidität – <i>Langzeitremission</i>	201
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>Langzeitremission</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	202
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Morbidität – <i>Langzeitremission</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	202
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Morbidität – <i>Ansprechrate</i>	206
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>Ansprechrate</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	208
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Morbidität – <i>Ansprechrate</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	209
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Morbidität – <i>Ansprechrate</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	210
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Morbidität – <i>Zeit bis zum Ansprechen</i>	212
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>Zeit bis zum Ansprechen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	213
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Morbidität – <i>Zeit bis zum Ansprechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	214
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Morbidität – <i>Zeit bis zum Ansprechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	215
Tabelle 4-44: Operationalisierung von Morbidität – <i>Dauer des Ansprechens</i>	217
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>Dauer des Ansprechens</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	217
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Morbidität – <i>Dauer des Ansprechens</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	219

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Morbidität – <i>Dauer des Ansprechens</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	220
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Morbidität – <i>MRD-Negativitätsrate</i>	221
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>MRD-Negativitätsrate</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	222
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Morbidität – <i>MRD-Negativitätsrate</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	223
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Morbidität – <i>MRD-Negativitätsrate</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	224
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Morbidität – <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i>	225
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	225
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Morbidität – <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	227
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Morbidität – <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	229
Tabelle 4-56: Operationalisierung von Morbidität – <i>EQ-5D VAS</i>	231
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>EQ-5D VAS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	232
Tabelle 4-58: Rücklaufquote des Erhebungsinstruments <i>EQ-5D VAS</i> für die Population unter.....	233
Tabelle 4-59: Rücklaufquote des Erhebungsinstruments <i>EQ-5D VAS</i> für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie OCTANS, Finaler Datenschnitt.....	236
Tabelle 4-60: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	240
Tabelle 4-61: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	241
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Morbidität – <i>EQ-5D VAS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	243
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Morbidität – <i>EQ-5D VAS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	245
Tabelle 4-64: Operationalisierung von Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	246
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	249
Tabelle 4-66: Rücklaufquote des Erhebungsinstruments <i>EORTC QLQ-C30</i> für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie ALCYONE, Finaler Datenschnitt.....	250
Tabelle 4-67: Rücklaufquote des Erhebungsinstruments <i>EORTC QLQ-C30</i> für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie OCTANS, Finaler Datenschnitt.....	252

Tabelle 4-68: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Schmerz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	255
Tabelle 4-69: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Schmerz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	257
Tabelle 4-70: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Fatigue</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	258
Tabelle 4-71: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Fatigue</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	260
Tabelle 4-72: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	261
Tabelle 4-73: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	263
Tabelle 4-74: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	264
Tabelle 4-75: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	266
Tabelle 4-76: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Insomnie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	267
Tabelle 4-77: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Insomnie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	269
Tabelle 4-78: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	270
Tabelle 4-79: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	272
Tabelle 4-80: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Obstipation</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	273
Tabelle 4-81: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Obstipation</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	275
Tabelle 4-82: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Diarrhoe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	276
Tabelle 4-83: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Diarrhoe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	278
Tabelle 4-84: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	279
Tabelle 4-85: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	281
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	283
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	287

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen erste Verbesserung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	293
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS.....	297
Tabelle 4-90: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	301
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	303
Tabelle 4-92: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE...	306
Tabelle 4-93: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	307
Tabelle 4-94: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Physische Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	308
Tabelle 4-95: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Physische Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	310
Tabelle 4-96: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	311
Tabelle 4-97: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	313
Tabelle 4-98: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	314
Tabelle 4-99: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS.....	316
Tabelle 4-100: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	317
Tabelle 4-101: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS.....	319
Tabelle 4-102: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	320
Tabelle 4-103: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	322
Tabelle 4-104: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	324
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	332
Tabelle 4-106: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	336

Tabelle 4-107: Operationalisierung von Verträglichkeit – <i>Unerwünschte Ereignisse</i>	339
Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit – <i>Unerwünschte Ereignisse</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	344
Tabelle 4-109: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	347
Tabelle 4-110: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	355
Tabelle 4-111: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Jegliche UE</i> , die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	363
Tabelle 4-112: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Jegliche UE</i> , die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	394
Tabelle 4-113: Ergebnisse für Verträglichkeit - <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> , die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	410
Tabelle 4-114: Ergebnisse für Verträglichkeit - <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> , die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	420
Tabelle 4-115: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Schwerwiegende UE</i> , die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	426
Tabelle 4-116: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Schwerwiegende UE</i> , die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	432
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	437
Tabelle 4-118: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	446

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)</i> ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	450
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)</i> ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS.....	460
Tabelle 4-121: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen</i> (nur für den D-VMP-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	466
Tabelle 4-122: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	474
Tabelle 4-123: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Anämie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	482
Tabelle 4-124: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Blutungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	490
Tabelle 4-125: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Zytopenie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	498
Tabelle 4-126: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Lymphopenie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	506
Tabelle 4-127: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Neutropenie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	514
Tabelle 4-128: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	522
Tabelle 4-129: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Opportunistische Infektionen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	530
Tabelle 4-130: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse –periphere Neuropathie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	538
Tabelle 4-131: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE..	546
Tabelle 4-132: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Tumorlysesyndrom</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	548
Tabelle 4-133: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Intravaskuläre Hämolyse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	556
Tabelle 4-134: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Hypertonie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	564
Tabelle 4-135: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – COVID-19</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	572

Tabelle 4-136: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>Reaktivierung einer Hepatitis B</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	580
Tabelle 4-137: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>Infusionsreaktionen</i> (nur für den D-VMP-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	588
Tabelle 4-138: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS.....	596
Tabelle 4-139: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>Anämie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	604
Tabelle 4-140: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>Blutungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	612
Tabelle 4-141: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>Zytopenie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	620
Tabelle 4-142: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>Lymphopenie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	628
Tabelle 4-143: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>Neutropenie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	636
Tabelle 4-144: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>Thrombozytopenie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	644
Tabelle 4-145: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>Opportunistische Infektionen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	652
Tabelle 4-146: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>periphere Neuropathie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	660
Tabelle 4-147: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>Sekundär malignome</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	668
Tabelle 4-148: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	672
Tabelle 4-149: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Studien ALCYONE und OCTANS.....	677
Tabelle 4-150: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , Studie ALCYONE	686
Tabelle 4-151: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Sensitivitätsanalyse Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , Studie ALCYONE	689
Tabelle 4-152: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben</i> , Studie ALCYONE.....	692
Tabelle 4-153: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i> , Studie ALCYONE.....	695
Tabelle 4-154: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Zeit bis zum Ansprechen</i> , Studie ALCYONE.....	698

Tabelle 4-155: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> , Studie ALCYONE.....	701
Tabelle 4-156: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , Studie ALCYONE.....	704
Tabelle 4-157: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , Studie OCTANS.....	709
Tabelle 4-158: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Ansprechrates</i> , Studie OCTANS.....	712
Tabelle 4-159: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Zeit bis</i>	714
Tabelle 4-160: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> , Studie OCTANS.....	724
Tabelle 4-161: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>MRD-Negativitätsrate</i> , Studie OCTANS.....	728
Tabelle 4-162: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , Studie OCTANS.....	729
Tabelle 4-163: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung</i> , Studie ALCYONE.....	733
Tabelle 4-164: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung</i> , Studie OCTANS.....	747
Tabelle 4-165: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung</i> , Studie OCTANS.....	750
Tabelle 4-166: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung</i> , Studie ALCYONE.....	759
Tabelle 4-167: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung</i> , Studie ALCYONE.....	767
Tabelle 4-168: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung</i> , Studie OCTANS.....	770
Tabelle 4-169: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung</i> , Studie OCTANS.....	773
Tabelle 4-170: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien <i>Verträglichkeit</i> für die Studien ALCYONE und OCTANS.....	776
Tabelle 4-171: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>UE, Gesamtraten</i> , Studie ALCYONE.....	791
Tabelle 4-172: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>UE, Gesamtraten</i> , Studie OCTANS.....	804
Tabelle 4-173: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Jegliche UE, signifikante SOC</i> , Studie ALCYONE.....	807

Tabelle 4-174: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>schwerwiegende UE, signifikante SOC</i> , Studie ALCYONE.....	819
Tabelle 4-175: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Jegliche UE, signifikante PT</i> , Studie ALCYONE.....	826
Tabelle 4-176: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	834
Tabelle 4-177: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse –Blutungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	841
Tabelle 4-178: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Zytopenie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	845
Tabelle 4-179: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse –Lymphopenie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	851
Tabelle 4-180: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Neutropenie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	855
Tabelle 4-181: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse –periphere Neuropathie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	861
Tabelle 4-182: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	865
Tabelle 4-183: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse –Hypertonie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	872
Tabelle 4-184: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Anämie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS.....	875
Tabelle 4-185: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse –Lymphopenie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS.....	878
Tabelle 4-186: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse –periphere Neuropathie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	881
Tabelle 4-187: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen.....	884
Tabelle 4-188: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	885
Tabelle 4-189: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	886

Tabelle 4-190: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	886
Tabelle 4-191: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	887
Tabelle 4-192: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	887
Tabelle 4-193: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	889
Tabelle 4-194: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	890
Tabelle 4-195: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	890
Tabelle 4-196: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	891
Tabelle 4-197: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	893
Tabelle 4-198: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	893
Tabelle 4-199: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen	904
Tabelle 4-200: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	908
Tabelle 4-201: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel	934
Tabelle 4-202 In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	935
Tabelle 4-203 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ALCYONE (54767414MMY3007)	1108
Tabelle 4-204 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OCTANS (54767414MMY3011)	1131
Tabelle 4-205 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , Studie ALCYONE	1202
Tabelle 4-206 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , Studie ALCYONE	1205
Tabelle 4-207 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben</i> , Studie ALCYONE.....	1207
Tabelle 4-208 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Langzeitremission</i> , Studie ALCYONE	1210
Tabelle 4-209 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i> , Studie ALCYONE	1213
Tabelle 4-210 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Ansprechrate</i> , Studie ALCYONE.....	1216
Tabelle 4-211 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i> , Studie ALCYONE.....	1227
Tabelle 4-212 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> , Studie ALCYONE.....	1235

Tabelle 4-213 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>MRD-Negativitätsrate</i> , Studie ALCYONE.....	1238
Tabelle 4-214 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , Studie ALCYONE.....	1241
Tabelle 4-215 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i> , Studie ALCYONE.....	1243
Tabelle 4-216 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung</i> , Studie ALCYONE.....	1249
Tabelle 4-217 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung</i> , Studie ALCYONE.....	1273
Tabelle 4-218 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung</i> , Studie ALCYONE.....	1298
Tabelle 4-219 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung</i> , Studie ALCYONE.....	1314
Tabelle 4-220 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>UE</i> , Studie ALCYONE.....	1331
Tabelle 4-221 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Jegliche UE, Signifikante SOC (MedDRA)</i> , Studie ALCYONE.....	1345
Tabelle 4-222 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Signifikante SOC (MedDRA)</i> , Studie ALCYONE.....	1353
Tabelle 4-223 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Schwerwiegende UE, Signifikante SOC (MedDRA)</i> , Studie ALCYONE.....	1359
Tabelle 4-224 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Signifikante SOC (MedDRA)</i> , Studie ALCYONE.....	1362
Tabelle 4-225 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente), Signifikante SOC (MedDRA)</i> , Studie ALCYONE.....	1364
Tabelle 4-226 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Jegliche UE, Signifikante PT (MedDRA)</i> , Studie ALCYONE.....	1365
Tabelle 4-227 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Signifikante PT (MedDRA)</i> , Studie ALCYONE.....	1400
Tabelle 4-228 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Schwerwiegende UE, Signifikante PT (MedDRA)</i> , Studie ALCYONE.....	1405
Tabelle 4-229 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Signifikante PT (MedDRA)</i> , Studie ALCYONE.....	1408
Tabelle 4-230 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente), Signifikante PT (MedDRA)</i> , Studie ALCYONE.....	1409

Tabelle 4-231 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	1409
Tabelle 4-232 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> , aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	1449
Tabelle 4-233 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	1483
Tabelle 4-234 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	1508
Tabelle 4-235 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	1529
Tabelle 4-236 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , Studie OCTANS	1550
Tabelle 4-237 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben</i> , Studie OCTANS.....	1552
Tabelle 4-238 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Ansprechrate</i> , Studie OCTANS	1554
Tabelle 4-239 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i> , Studie OCTANS	1563
Tabelle 4-240 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> , Studie OCTANS.....	1570
Tabelle 4-241 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>MRD-Negativitätsrate</i> , Studie OCTANS	1574
Tabelle 4-242 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , Studie OCTANS	1576
Tabelle 4-243 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i> , Studie OCTANS.....	1579
Tabelle 4-244 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung</i> , Studie OCTANS	1584
Tabelle 4-245 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung</i> , Studie OCTANS	1607
Tabelle 4-246 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung</i> , Studie OCTANS.....	1627

Tabelle 4-247 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung</i> , Studie OCTANS	1641
Tabelle 4-248 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>UE</i> , Studie OCTANS.....	1655
Tabelle 4-249 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Jegliche UE - Signifikante SOC (MedDRA)</i> , Studie OCTANS.....	1665
Tabelle 4-250 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Signifikante SOC (MedDRA)</i> , Studie OCTANS	1670
Tabelle 4-251 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - Signifikante SOC (MedDRA)</i> , Studie OCTANS	1674
Tabelle 4-252 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Signifikante SOC (MedDRA)</i> , Studie OCTANS	1676
Tabelle 4-253 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente) - Signifikante SOC (MedDRA)</i> , Studie OCTANS.....	1676
Tabelle 4-254 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Jegliche UE - Signifikante PT (MedDRA)</i> , Studie OCTANS	1677
Tabelle 4-255 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Signifikante PT (MedDRA)</i> , Studie OCTANS	1688
Tabelle 4-256 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - Signifikante PT (MedDRA)</i> , Studie OCTANS	1691
Tabelle 4-257 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Signifikante PT (MedDRA)</i> , Studie OCTANS	1693
Tabelle 4-258 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente) - Signifikante PT (MedDRA)</i> , Studie OCTANS	1693
Tabelle 4-259 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE</i> , Studie OCTANS	1694
Tabelle 4-260 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> , Studie OCTANS	1716
Tabelle 4-261 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</i> , Studie OCTANS.....	1736
Tabelle 4-262 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> , Studie OCTANS.....	1749
Tabelle 4-263 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)</i> , Studie OCTANS.....	1760

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Abbildung 4-2: VMP-Dosierungsregime in den Studien ALCYONE und VISTA	169
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	189
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , ITT-Population, Sensitivitätsanalyse zum Zeitpunkt des Eintretens von 330 Ereignissen im Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , Studie ALCYONE.....	190
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	192
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den <i>Gesamtüberleben nach Tiefe des Ansprechens gemäß IMWG-Kriterien</i> , Population mit bewertbarem Ansprechen + Patienten mit SD, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	204
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> ausgewertet für <i>Patienten in Langzeitremission vs. nicht in Langzeitremission</i> , ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	205
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	228
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	230
Abbildung 4-10: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	241
Abbildung 4-11: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	242
Abbildung 4-12: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Schmerz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	257
Abbildung 4-13: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Schmerz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	258
Abbildung 4-14: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Fatigue</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	260
Abbildung 4-15: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Fatigue</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	261
Abbildung 4-16: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	263
Abbildung 4-17: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	264
Abbildung 4-18: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	266

Abbildung 4-19: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	267
Abbildung 4-20: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Insomnie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	269
Abbildung 4-21: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Insomnie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	270
Abbildung 4-22: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	272
Abbildung 4-23: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	273
Abbildung 4-24: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Obstipation</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	275
Abbildung 4-25: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Obstipation</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	276
Abbildung 4-26: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Diarrhoe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	278
Abbildung 4-27: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Diarrhoe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	279
Abbildung 4-28: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	281
Abbildung 4-29: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	282
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz erste Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE ...	291
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Fatigue erste Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	292
Abbildung 4-32: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE ...	307
Abbildung 4-33: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	308
Abbildung 4-34: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Physische Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	310
Abbildung 4-35: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Physische Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	311
Abbildung 4-36: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	313
Abbildung 4-37: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	314
Abbildung 4-38: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	316

Abbildung 4-39: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	317
Abbildung 4-40: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE.....	319
Abbildung 4-41: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS.....	320
Abbildung 4-42: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE	322
Abbildung 4-43: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS	323
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	331
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10</i> , ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	335
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	350
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3)</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	351
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	352
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	353
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (\geq1 Therapiekomponente)</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	354
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	358
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3)</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	359
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	360
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	361
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (\geq1 Therapiekomponente)</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	362
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	378

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – PT Infektion der oberen Atemwege</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	379
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – PT Pneumonie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	380
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – PT Anämie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	381
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – PT Ödem peripher</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	382
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – PT Schüttelfrost</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	383
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – PT Erythem an der Injektionsstelle</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	384
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – PT Periphere sensorische Neuropathie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	385
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	386
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – PT Husten</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	387
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – PT Dyspnoe</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	388
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – PT Bronchospasmus</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	389
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – SOC Gefäßkrankungen</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	390
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – PT Hypertonie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	391
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – PT Ausschlag</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	392
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – PT Kreatinin im Blut erhöht</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	393
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – PT Hypokaliämie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	404
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – PT Hypokalzämie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	405
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – PT Infektion der oberen Atemwege</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	406
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – PT Thrombozytopenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	407

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	408
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – PT Schmerz in einer Extremität</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	409
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	416
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Pneumonie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	417
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Gefäßkrankungen</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE ...	418
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Periphere sensorische Neuropathie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	419
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Hypokaliämie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	424
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	425
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	430
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – PT Pneumonie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	431
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	435
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – PT Pneumonie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	436
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – SOC Erkrankungen des Nervensystems</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	445
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	469
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	470
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	471

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> - <i>UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE</i>	472
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)</i> - <i>UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE</i>	473
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE</i>	477
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE</i>	478
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE</i>	479
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> - <i>UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE</i>	480
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)</i> - <i>UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE</i>	481
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE</i>	485
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE</i>	486
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE</i>	487
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> - <i>UE von besonderem Interesse - Anämie, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE</i>	488
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)</i> - <i>UE von besonderem Interesse - Anämie, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE</i>	489
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE</i>	493
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE</i>	494

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	495
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	496
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	497
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	501
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	502
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	503
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	504
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	505
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	509
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	510
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	511
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	512
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	513
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	517

Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	518
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	519
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	520
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	521
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	525
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	526
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	527
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	528
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	529
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	533
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	534
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	535
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	536
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	537

Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	541
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	542
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	543
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	544
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	545
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	547
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	551
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	552
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	553
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	554
Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	555
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	559
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	560
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	561

Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	562
Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	563
Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	567
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	568
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	569
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	570
Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	571
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	575
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - COVID-19</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	576
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	577
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - COVID-19</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	578
Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - COVID-19</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	579
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	583
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	584

Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	585
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	586
Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	587
Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	591
Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	592
Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	593
Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	594
Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	595
Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	599
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	600
Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	601
Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	602
Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	603

Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	607
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Anämie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	608
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Anämie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	609
Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Anämie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	610
Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Anämie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	611
Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	615
Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	616
Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	617
Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	618
Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	619
Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	623
Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	624
Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	625
Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	626

Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Zytopenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	627
Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Lymphopenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	631
Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Lymphopenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	632
Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Lymphopenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	633
Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Lymphopenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	634
Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Lymphopenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	635
Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Neutropenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	639
Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Neutropenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	640
Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Neutropenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	641
Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Neutropenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	642
Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Neutropenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	643
Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Thrombozytopenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	647
Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Thrombozytopenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	648
Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> - <i>UE von besonderem Interesse</i> - <i>Thrombozytopenie</i> , Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	649

Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> - <i>UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS</i>	650
Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)</i> - <i>UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS</i>	651
Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS</i>	655
Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i> - <i>UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS</i>	656
Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS</i>	657
Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> - <i>UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS</i>	658
Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)</i> - <i>UE von besonderem Interesse - Opportunistische, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS</i>	659
Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS</i>	663
Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i> - <i>UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS</i>	664
Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS</i>	665
Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> - <i>Periphere Neuropathie, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS</i>	666
Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)</i> - <i>Periphere Neuropathie, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS</i>	667
Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS</i>	669
Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben, ITT-Population; Subgruppe ECOG-PS zu Baseline, Kategorie 0, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE</i>	688

Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>ECOG-PS zu Baseline</i> , Kategorie <i>1-2</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	689
Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>ECOG-PS zu Baseline</i> , Kategorie <i>0</i> , Sensitivitätsanalyse, Studie ALCYONE.....	691
Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>ECOG-PS zu Baseline</i> , Kategorie <i>1-2</i> , Sensitivitätsanalyse, Studie ALCYONE.....	692
Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko zu Baseline</i> , Kategorie <i>Hochrisiko</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	694
Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko zu Baseline</i> , Kategorie <i>Standardrisiko</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	695
Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko zu Baseline</i> , Kategorie <i>Hochrisiko</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	697
Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko zu Baseline</i> , Kategorie <i>Standardrisiko</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	698
Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>EMA-Population</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	700
Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>Nicht EMA-Population</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	701
Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens $\geq PR$</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko zu Baseline</i> , Kategorie <i>Hochrisiko</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	703
Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens $\geq PR$</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko zu Baseline</i> , Kategorie <i>Standardrisiko</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	704
Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>Myelom-Typ</i> , Kategorie <i>IgG</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	706
Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>Myelom-Typ</i> , Kategorie <i>nicht-IgG</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	707
Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> ITT-Population; Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>Europa</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	708

Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>andere</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	709
Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	711
Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	712
Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Ansprechen $\geq VGPR$</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><75 Jahre</i> , finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	716
Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Ansprechen $\geq VGPR$</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>≥ 75 Jahre</i> , finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	717
Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Ansprechen $\geq VGPR$</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>Leberfunktionsstatus</i> , Kategorie <i>normal</i> , finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	718
Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Ansprechen $\geq VGPR$</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>Leberfunktionsstatus</i> , Kategorie <i>beeinträchtigt</i> , finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	719
Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Ansprechen $\geq VGPR$</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> , Kategorie <i>I</i> , finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	720
Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Ansprechen $\geq VGPR$</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> , Kategorie <i>II</i> , finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	721
Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Ansprechen $\geq VGPR$</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> , Kategorie <i>III</i> , finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	722
Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Ansprechen $\geq CR$</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>Leberfunktionsstatus</i> , Kategorie <i>normal</i> , finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	723
Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Ansprechen $\geq CR$</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>Leberfunktionsstatus</i> , Kategorie <i>beeinträchtigt</i> , finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	724
Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens $\geq PR$</i> (<i>Population mit bewertbarem Ansprechen</i>), ITT-Population; Subgruppe <i>Leberfunktionsstatus</i> , Kategorie <i>normal</i> , finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	726
Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens $\geq PR$</i> (<i>Population mit bewertbarem Ansprechen</i>), ITT-Population; Subgruppe <i>Leberfunktionsstatus</i> , Kategorie <i>beeinträchtigt</i> , finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	727

Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> \geq VGPR (<i>Population mit bewertbarem Ansprechen</i>), ITT-Population; Subgruppe <i>Leberfunktionsstatus</i> , Kategorie <i>normal</i> , finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	728
Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>Leberfunktionsstatus</i> , Kategorie <i>normal</i> , finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	731
Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>Leberfunktionsstatus</i> , Kategorie <i>beeinträchtigt</i> , finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	732
Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerzen erste Verbesserung</i> \geq MCID 10, ITT-Population; Subgruppe <i>Nierenfunktion zu Baseline</i> , Kategorie >60 ml/min, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	736
Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerzen erste Verbesserung</i> \geq MCID 10, ITT-Population; Subgruppe <i>Nierenfunktion zu Baseline</i> , Kategorie ≤ 60 ml/min, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	737
Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung</i> \geq MCID 10, ITT-Population; Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> , Kategorie <i>I</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	738
Abbildung 4-251: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung</i> \geq MCID 10, ITT-Population; Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> , Kategorie <i>II</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	739
Abbildung 4-252: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung</i> \geq MCID 10, ITT-Population; Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> , Kategorie <i>III</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	740
Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Diarrhoe erste Verbesserung</i> \geq MCID 10, ITT-Population; Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko zu Baseline</i> , Kategorie <i>Hochrisiko</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	741
Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Diarrhoe erste Verbesserung</i> \geq MCID 10, ITT-Population; Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko zu Baseline</i> , Kategorie <i>Standardrisiko</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	742
Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung</i> \geq MCID 10, ITT-Population; Subgruppe <i>Alter (2 Kategorien)</i> , Kategorie <i><75 Jahre</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	743
Abbildung 4-256: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung</i> \geq MCID 10, ITT-Population; Subgruppe <i>Alter (2 Kategorien)</i> , Kategorie ≥ 75 Jahre, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	744
Abbildung 4-257: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung</i> \geq MCID 10, ITT-Population; Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>Europa</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	745
Abbildung 4-258: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung</i> \geq MCID 10, ITT-Population; Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>andere</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	746

Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung \geq MCID 10</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>Nierenfunktion zu Baseline</i> , Kategorie ≤ 60 ml/min, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	748
Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung \geq MCID 10</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>Nierenfunktion zu Baseline</i> , Kategorie > 60 ml/min, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	749
Abbildung 4-261: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe erste Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> , Kategorie I, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	753
Abbildung 4-262: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe erste Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> , Kategorie II, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	754
Abbildung 4-263: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe erste Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> , Kategorie III, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	755
Abbildung 4-264: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Insomnie erste Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> , Kategorie I, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	756
Abbildung 4-265: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Insomnie erste Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> , Kategorie II, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	757
Abbildung 4-266: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Insomnie erste Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> , Kategorie III, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	758
Abbildung 4-267: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Physische Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>ISS-Stadium zu Baseline</i> , Kategorie I, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	762
Abbildung 4-268: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Physische Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>ISS-Stadium zu Baseline</i> , Kategorie II, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	763
Abbildung 4-269: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Physische Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>ISS-Stadium zu Baseline</i> , Kategorie III, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	764
Abbildung 4-270: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>Europa</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	765
Abbildung 4-271: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>andere</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	766
Abbildung 4-272: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>EMA-Population</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	768

Abbildung 4-273: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>Nicht EMA-Population</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	769
Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung \geq MCID 10</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>ECOG-PS zu Baseline</i> , Kategorie <i>ECOG-PS 0</i> , finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	771
Abbildung 4-275: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung \geq MCID 10</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>ECOG-PS zu Baseline</i> , Kategorie <i>ECOG-PS \geq 1</i> , finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	772
Abbildung 4-276: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rollenfunktion erste Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>Nierenfunktion zu Baseline</i> , Kategorie <i>\leq 60 ml/min</i> , finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	774
Abbildung 4-277: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rollenfunktion erste Verschlechterung \geq MCID 10</i> , ITT-Population; Subgruppe <i>Nierenfunktion zu Baseline</i> , Kategorie <i>$>$ 60 ml/min</i> , finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	775
Abbildung 4-278: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>Ethnie</i> , Kategorie <i>weiß</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE ...	794
Abbildung 4-279: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>Ethnie</i> , Kategorie <i>andere</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	795
Abbildung 4-280: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3)</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko zu Baseline</i> , Kategorie <i>Hochrisiko</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	796
Abbildung 4-281: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3)</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko zu Baseline</i> , Kategorie <i>Standardrisiko</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	797
Abbildung 4-282: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)</i> , Kategorie <i>$>$ 60 ml/min</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	798
Abbildung 4-283: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)</i> , Kategorie <i>\leq 60 ml/min</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	799
Abbildung 4-284: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>ECOG-PS zu Baseline</i> , Kategorie <i>0</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	800
Abbildung 4-285: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>ECOG-PS zu Baseline</i> , Kategorie <i>1-2</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	801
Abbildung 4-286: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (\geq 1 Therapiekomponente)</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>ECOG-PS zu Baseline</i> , Kategorie <i>0</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	802

Abbildung 4-287: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>ECOG-PS zu Baseline</i> , Kategorie <i>I-2</i> , finaler Datenschnitt, Studie <i>ALCYONE</i>	803
Abbildung 4-288: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>EMA-Population</i> , finaler Datenschnitt, Studie <i>OCTANS</i>	805
Abbildung 4-289: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>Nicht EMA-Population</i> , finaler Datenschnitt, Studie <i>OCTANS</i> ..	806
Abbildung 4-290: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko</i> , Kategorie <i>Standardrisiko</i> , finaler Datenschnitt, Studie <i>ALCYONE</i>	810
Abbildung 4-291: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko</i> , Kategorie <i>Hochrisiko</i> , finaler Datenschnitt, Studie <i>ALCYONE</i>	811
Abbildung 4-292: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> , Kategorie <i>II</i> , finaler Datenschnitt, Studie <i>ALCYONE</i>	812
Abbildung 4-293: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE –Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> , Kategorie <i>III</i> , finaler Datenschnitt, Studie <i>ALCYONE</i>	813
Abbildung 4-294: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE –Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> , Kategorie <i>I</i> , finaler Datenschnitt, Studie <i>ALCYONE</i>	814
Abbildung 4-295: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – Gefäßkrankungen</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)</i> , Kategorie <i>>60 ml/min</i> , finaler Datenschnitt, Studie <i>ALCYONE</i>	815
Abbildung 4-296: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – Gefäßkrankungen</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)</i> , Kategorie <i>≤60 ml/min</i> , finaler Datenschnitt, Studie <i>ALCYONE</i>	816
Abbildung 4-297: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – Gefäßkrankungen</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , finaler Datenschnitt, Studie <i>ALCYONE</i>	817
Abbildung 4-298: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – Gefäßkrankungen</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , finaler Datenschnitt, Studie <i>ALCYONE</i>	818
Abbildung 4-299: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE –Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>EMA-Population</i> , finaler Datenschnitt, Studie <i>ALCYONE</i>	821
Abbildung 4-300: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE –Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-</i>	

<i>Nichteignung</i> ", Kategorie <i>Nicht EMA-Population</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	822
Abbildung 4-301: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>ECOG-PS zu Baseline</i> , Kategorie <i>1-2</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	823
Abbildung 4-302: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>ECOG-PS zu Baseline</i> , Kategorie <i>0</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	824
Abbildung 4-303: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – Infektion der oberen Atemwege</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> , Kategorie <i>II</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	828
Abbildung 4-304: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – Infektion der oberen Atemwege</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> , Kategorie <i>III</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	829
Abbildung 4-305: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – Infektion der oberen Atemwege</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> , Kategorie <i>I</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	830
Abbildung 4-306: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – Hypertonie</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	831
Abbildung 4-307: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – Hypertonie</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	832
Abbildung 4-308: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>ECOG-PS zu Baseline</i> , Kategorie <i>0</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE...	837
Abbildung 4-309: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>ECOG-PS zu Baseline</i> , Kategorie <i>1-2</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	838
Abbildung 4-310: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>EMA-Population</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	839
Abbildung 4-311: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>Nicht EMA-Population</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	840
Abbildung 4-312: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse - Blutungen</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)</i> , Kategorie <i>>60 ml/min</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE..	843
Abbildung 4-313: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse - Blutungen</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)</i> , Kategorie <i>≤60 ml/min</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE ..	844

Abbildung 4-314: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Zytopenie</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko zu Baseline</i> , Kategorie <i>Hochrisiko</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	847
Abbildung 4-315: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Zytopenie</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko zu Baseline</i> , Kategorie <i>Standardrisiko</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	848
Abbildung 4-316: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse - Zytopenie</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko zu Baseline</i> , Kategorie <i>Hochrisiko</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	849
Abbildung 4-317: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse - Zytopenie</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko zu Baseline</i> , Kategorie <i>Standardrisiko</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	850
Abbildung 4-318: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse - Lymphopenie</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>ECOG-PS zu Baseline</i> , Kategorie <i>0</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	853
Abbildung 4-319: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse - Lymphopenie</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>ECOG-PS zu Baseline</i> , Kategorie <i>1-2</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	854
Abbildung 4-320: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Neutropenie</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko zu Baseline</i> , Kategorie <i>Hochrisiko</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	857
Abbildung 4-321: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Neutropenie</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko zu Baseline</i> , Kategorie <i>Standardrisiko</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	858
Abbildung 4-322: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse - Neutropenie</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko zu Baseline</i> , Kategorie <i>Hochrisiko</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	859
Abbildung 4-323: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse - Neutropenie</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko zu Baseline</i> , Kategorie <i>Standardrisiko</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	860
Abbildung 4-324: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> , Kategorie <i>I</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	862
Abbildung 4-325: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> , Kategorie <i>II</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	863
Abbildung 4-326: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>ISS-Stadium</i> , Kategorie <i>III</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	864

Abbildung 4-327: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>Geschlecht, Kategorie männlich</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	867
Abbildung 4-328: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>Geschlecht, Kategorie weiblich</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	868
Abbildung 4-329: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>ISS-Stadium, Kategorie I</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE.....	869
Abbildung 4-330: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>ISS-Stadium, Kategorie II</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	870
Abbildung 4-331: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>ISS-Stadium, Kategorie III</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	871
Abbildung 4-332: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Hypertonie</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>Geschlecht, Kategorie männlich</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	873
Abbildung 4-333: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Hypertonie</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>Geschlecht, Kategorie weiblich</i> , finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE	874
Abbildung 4-334: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Anämie</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>EMA-Population</i> , finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	876
Abbildung 4-335: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Anämie</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"</i> , Kategorie <i>Nicht EMA-Population</i> , finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	877
Abbildung 4-336: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)</i> , Kategorie ≤ 60 ml/min, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	879
Abbildung 4-337: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)</i> , Kategorie > 60 ml/min, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS.....	880
Abbildung 4-338: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>ECOG-PS zu Baseline</i> , Kategorie <i>ECOG-PS 0</i> , finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	882
Abbildung 4-339: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie</i> , Safety-Population; Subgruppe <i>ECOG-PS zu Baseline</i> , Kategorie <i>ECOG-PS ≥ 1</i> , finaler Datenschnitt, Studie OCTANS	883
Abbildung 4-340: Flowchart zur Studie ALCYONE (Finaler Datenschnitt: 31.05.2023) ..	1079
Abbildung 4-341: Flowchart zur Studie OCTANS (Finaler Datenschnitt: 23.12.2022)	1106

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	UE von besonderem Interesse
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-Nutzen-V	Arzneimittel-Nutzen-Verordnung
AMR	Antikörper-vermittelte Abstoßung (antibody-mediated rejection)
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
ASH	American Society of Hematology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCMA	B-cell Maturation Antigen
BTZ	Bortezomib
CAR-T	chimärer Antigenrezeptor-T-Zellen
CBMTRG	Chinese Blood and Marrow Transplantation Registry Group
CD	Oberflächenmarker (Cluster of Differentiation)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (complete response)
sCR	Stringent komplettes Ansprechen (stringent complete response)
eCRF	electronic Case report Form
cm	Zentimeter
Covid-19	Coronavirus-Krankheit-2019
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System der EMA
CyBorD	Cyclophosphamid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
DARA	Daratumumab
DEX	Dexamethason
DGHO	Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
d.h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation

dl	Deziliter
DPd	Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
DRd	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid, und Dexamethason
D-RVd	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason
DURVA	Durvalumab
DVd	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
D-VMP	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison
DVRd	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
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
EQUATE	Effective Quadruplet Utilization After Treatment Evaluation
EQ-5D VAS	EuroQoL 5 Dimensions Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).
ESA	Erythropoese-stimulierende Substanzen (Erythropoiesis-Stimulating Agents)
ESMO	European Society for Medical Oncology
etc.	et cetera
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FEV1	Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 second)
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FLC	Freie Leichtketten (free light chains)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice

ggf.	gegebenenfalls
GIMEMA	Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto
h	Stunde
HLA	Humane Leukozyten-Antigene
HLT	Begriff hoher Ebene (High Level Term)
HR	Hazard Ratio
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
IberDd	Iberdomid in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason
ICH	International Conference on Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDd	Ixazomib mit Daratumumab und niedrig dosiertem Dexamethason
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IMWG	International Myeloma Working Group
IMiD	Immunmodulatorisches Imid-Medikament (immunomodulatory imide drug)
ISS	International Staging System
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
i.v.	intravenös
IWRS	Interactive Web-Response System
IXA	Ixazomib
IxaRd	Ixazomib mit Lenalidomid und Dexamethason
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KRd	Carfilzomib mit Lenalidomid und Dexamethason
l	Liter
m ²	Quadratmeter

MCID	Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
MM	Multiples Myelom
mmol	Millimol
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
M-Protein	Monoklonares Protein
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NA	Nicht abschätzbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NDMM	Neu diagnostiziertes Multiples Myelom (Newly Diagnosed Multiple Myeloma)
NE	Engl. nicht auswertbar
NEC	Nicht an anderer Stelle klassifiziert (Not Elsewhere Classified)
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen
OR	Odds Ratio
ORR	Gesamtansprechrage (Overall Response Rate)
OS	Overall Survival
PETHEMA	Programa Español de tratamientos en Hematología
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PFS2	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival) nach der nächsten Therapielinie
PI	Proteasom-Inhibitor
p.o.	per os
POM	Pomalidomid

PR	Teilweises Ansprechen (partial response)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
Rd	Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
RRMM	Rezidiertes oder refraktäres Multiples Myelom
s.c.	subkutan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SD	stabile Erkrankung (Stable Disease)
SF-36	Short Form-36
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TAL-D	Talquetamab in Kombination mit Daratumumab
TAL-DP	Talquetamab in Kombination mit Daratumumab und Pomalidomid
TEAE	Treatment Emergent Adverse Events
TMP	Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (time to response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal)
WHO	World Health Organization
VCd	Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	Sehr gutes Partielles Ansprechen (Very good partial response)
VMP	Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison
VRd	Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

vs.	versus
VTD	Thalidomid in Kombination mit Dexamethason
WBMT	Worldwide Network of Blood and Marrow Transplantation
z.B.	zum Beispiel
ZfKD	Zentrums für Krebsregisterdaten
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

Das vorliegende Modul 4 umfasst die erneute Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP) im Vergleich zu Bortezomib, Melphalan und Prednison (VMP) bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) nicht geeignet sind. Die initiale Nutzenbewertung wurde bereits im Anschluss an die Zulassung im Jahr 2018 vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) durchgeführt. In dieser wurde vom G-BA ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für D-VMP festgestellt (1). Die Geltungsdauer des Nutzenbeschlusses wurde durch den G-BA auf den 1. März 2022 festgesetzt. Zielsetzung der Befristung war es, eine erneute Bewertung unter Berücksichtigung der finalen Daten, insbesondere zum Gesamtüberleben, vorzunehmen. Da die für die finale Analyse erforderliche Anzahl an Ereignissen für das Gesamtüberleben verzögerter als angenommen eingetreten ist, hat der G-BA auf Antrag der Janssen-Cilag GmbH (Gesellschaft mit beschränkter Haftung) eine Verlängerung der Befristung vorgenommen und diese auf den 1. Dezember 2023 festgesetzt (2). Unter Berücksichtigung dessen werden vorliegend nun die finalen Daten für D-VMP vorgelegt.

Gemäß § 35a Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP) bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) nicht geeignet sind, bewertet werden.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid, und Dexamethason (DRd)

oder

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP)

oder

- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (TMP)

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd)

oder

- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd)

oder

- Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason [nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten

Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie] (VCd)

Datenquellen

Verschiedene Datenquellen werden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Es wird eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), EMBASE (Excerpta Medica Database) und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt, die durch eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Clinical Trials Information System der EMA (CTIS), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) und dem Arzneimittelinformationssystem (AMIce) sowie dem Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) ergänzt wird. Ebenfalls wird die Internetseite des G-BA durchsucht. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab im Sinne des § 35a SGB V wird auf Basis der Zulassungsstudie 54767414MMY3007 (D-VMP vs. VMP, National Clinical Trial NCT02195479, im Folgenden „ALCYONE“) bewertet. Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um multizentrische, offene, randomisierte und kontrollierte Phase III-Studien. Zusätzlich wird im vorliegenden Dossier die Studie 54767414MMY3011 (D-VMP vs. VMP, National Clinical Trial NCT03217812, im Folgenden „OCTANS“) dargestellt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Ableitung des medizinischen Nutzens und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet werden prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen, die Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison 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 Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Eine Einschränkung der Studiendauer wird nicht vorgenommen. Die Studien können abgeschlossen oder noch laufend sein, es müssen jedoch Ergebnisse in Form von Vollpublikationen oder Berichten vorliegen, die eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen.

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

Die Aussagekraft der Studien ALCYONE und OCTANS wird gemäß den in der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials bewertet (3). Die Bewertungsgrundlage bilden das Studienprotokoll, der Statistische Analyseplan, der Studienbericht und die Angaben in Studienregistern zu den Studien ALCYONE und OCTANS.

Methodische Qualität (Anhang 4-F)

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

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

Informationssynthese und -analyse

Die eingeschlossenen Studien werden anhand eines Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben und in einem Flow-Chart 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 in die Bewertung einbezogenen Endpunkte werden den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zugeordnet und zusammenfassend beschrieben. Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse wird im Rahmen einer Meta-Analyse für die Studien ALCYONE und OCTANS durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

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

- Mortalität

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)
 - Zeit bis zur Krankheitsprogression (nur ALCYONE)
 - Langzeitremission (nur ALCYONE, post hoc)
 - Ansprechrate (\geq PR, \geq CR, \geq VGPR, sCR)
 - Zeit bis zum Ansprechen (\geq PR, \geq VGPR, \geq CR)
 - Dauer des Ansprechens (\geq PR)
 - Dauer des Ansprechens (\geq VGPR) (nur OCTANS)
 - MRD-Negativitätsrate zum Schwellenwert 10^{-5}
 - Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
 - Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS
 - Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
- Verträglichkeit

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

- Gesamtüberleben
- Langzeitremission (nur ALCYONE, post hoc)
- 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

Für die Studien ALCYONE und OCTANS werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse der im jeweiligen Studienprotokoll präspezifizierten finalen Analyse berichtet. Die finale Analyse der Studie ALCYONE wurde gemäß Protokollamendment INT-8 auf Basis des Endpunkts Gesamtüberleben nach Erreichen von 382 Ereignissen durchgeführt (4).

Mit dem Protokoll-Amendment 8 vom 2. Juni 2021 wurde die für den finalen Datenschnitt benötigten Ereignisse im Endpunkt Gesamtüberleben von 330 auf 382 Ereignisse zum Endpunkt Gesamtüberleben angehoben, unabhängig weiterer zeitlicher Einschränkungen (4). Aus diesem Grund wurde die Beendigung der Studie 5 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten nicht mehr vorgesehen. Die Erhöhung der Ereigniszahl für die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben wurde für das Erreichen der Mediane in beiden Behandlungsarmen kalkuliert. Infolgedessen beantragte Janssen am 27. September 2021 eine Verschiebung der Frist zur Neubewertung (5). Im Beschluss vom 2. Dezember 2021 beauftragte der G-BA eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse. Diese soll für den Endpunkt Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des Erreichens der initial geplanten finalen Analyse zum Gesamtüberleben erfolgen, mit Zensierung aller Patientinnen und Patienten nach Eintreten von 330 Ereignissen. Im Beschluss des G-BA vom 19. Januar 2023 zu einem erneuten Antrag auf Fristverlängerung (Antrag vom 01. Dezember 2022) wurde die Beauftragung zur Sensitivitätsanalyse wiederholt (2, 6). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse werden im vorliegenden Dossier entsprechend ergänzend dargestellt.

Die Studie OCTANS endet gemäß Studienprotokoll maximal drei Jahre nachdem der letzte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat. Die finale Analyse erfolgt zum Zeitpunkt des Studienendes (7). Für diesen Datenschnitt (ALCYONE: 31.05.2023; OCTANS: 23.12.2022) liegen Ergebnisse für alle in diesem Dossier berichteten Endpunkte vor, sodass eine vollständige Datenlage zu allen Nutzenkategorien vorliegt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 ausführlich dargestellt, liegt aufgrund der Gegebenheiten des Versorgungskontextes hinsichtlich der ASCT-Nichteignung in der Studie OCTANS insgesamt eine größere Unsicherheit vor. Unsicherheiten von medizinischen Gesichtspunkten, die sich aus dem Versorgungskontext ergeben, wurden zuletzt auch im Nutzenbewertungsverfahren zu Daratumumab anhand der Studie LEPUS diskutiert (8, 9). Es ist nicht auszuschließen, dass Patienten der Studie OCTANS nach Maßstäben des deutschen Versorgungskontextes im Vergleich zum asiatisch-pazifischen Versorgungskontext teilweise als ASCT geeignet eingeschätzt worden wären. Aufgrund der Unsicherheit bezüglich der ASCT-Nichteignung der Studienpopulation der Studie OCTANS und der damit verbundenen fraglichen Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, wird die Studie zwar vollständig dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

4.1.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Mit dem vorliegenden Nutzendossier können in diesem Anwendungsgebiet erstmals Langzeitdaten zum Gesamtüberleben mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von über 7 Jahren gezeigt werden (86,74 Monate). Im Vergleich der jeweiligen Studienarme ergibt sich eine statistisch signifikante und sehr deutliche Reduktion des Sterberisikos um 35 % (HR=0,65, 95 %-KI: [0,53; 0,80], $p < 0,0001$). Dieser Vorteil drückt sich auch im Vergleich des medianen Gesamtüberlebens aus, das in der Studie ALCYONE unter der Therapie mit D-VMP ca. 30 Monate später erreicht wird als im Vergleichsarm. Dies entspricht einem Überlebensvorteil von knapp 2,5 Jahren für Patienten im Daratumumab-Arm.

Dieses Ergebnis wird in der vom G-BA geforderten Sensitivitätsanalyse bestätigt (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich zum Zeitpunkt des Erreichens der initial geplanten finalen Analyse zum Gesamtüberleben mit Zensierung aller Patientinnen und Patienten nach Eintreten von 330 Ereignissen eine statistisch signifikante und sehr deutliche Reduktion des Sterberisikos um 34 % (HR=0,66, 95 %-KI: [0,53; 0,82]; $p = 0,0002$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis ist im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 53,59 Monate im Kontrollarm. Das Ergebnis ist konsistent zur finalen Analyse.

Mit der finalen Analyse können für die Studie ALCYONE auf Basis einer hohen Ereignisrate und einer langen Nachbeobachtungszeit reife Daten mit hoch signifikanten Vorteilen im Endpunkt Gesamtüberleben gezeigt werden, deren Ausmaß als erheblich betrachtet werden kann. Zudem wird die Ergebnissicherheit durch das Erreichen des medianen Gesamtüberlebens sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm erhöht. Da das Verzerrungspotenzial der Studie und des Endpunkts Gesamtüberleben insgesamt niedrig ist, kann in der Nutzenkategorie Mortalität ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Aufgrund der nachhaltigen und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer von im Median fast 2,5 Jahren in der Studie ALCYONE ergibt sich für D-VMP gegenüber der Vergleichstherapie in der Nutzenkategorie Mortalität somit insgesamt ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen**.

4.1.2 Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird insbesondere aus den patientenrelevanten Endpunkten *Langzeitremission* sowie dem *EQ-5D VAS* und den *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* abgeleitet. Für die patientenberichteten Endpunkte werden die Auswertungen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung betrachtet. Außerdem wird der klinisch relevante Endpunkt *PFS* ergänzend dargestellt.

Langzeitremission

Mit dem vorliegenden Nutzendossier können Langzeitdaten für das vorliegende Anwendungsgebiet mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von über 7 Jahren gezeigt werden, die es möglich machen, Langzeitremissionen der Patienten zu untersuchen. Im Behandlungsarm erreichen 66 (18,9%) Patienten und im Kontrollarm 12 (3,4%) Patienten eine *Langzeitremission*, im Sinne eines mindestens kompletten Ansprechens über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren. Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=6,90, 95 %-KI: [3,61; 13,20]; $p<0,0001$) und das Relative Risiko (RR=5,68, 95 %-KI: [3,12; 10,34]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede zum Vorteil für den Behandlungsarm mit Daratumumab. Insgesamt befinden sich in der Studie ALCYONE 78 (11%) Patienten in einer Langzeitremission.

Das Erreichen des Endpunktes geht per Definition mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens (mindestens 5 Jahre bzw. 60 Monate) einher. Für Patienten in Langzeitremission zeigt sich auch nach Monat 60 eine günstige Entwicklung hinsichtlich des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Patienten, die keine *Langzeitremission* erreichen. Es tritt nach dem Erreichen einer Langzeitremission über 5 Jahre sowohl im VMP- als auch im D-VMP-Arm jeweils nur ein Todesfall bis zum Studienende auf. Keinem der beiden Todesfälle geht eine Progression der Erkrankung voraus.

Die Ergebnisse der Studie ALCYONE zeigen insgesamt, dass die Betrachtung des mindestens kompletten Ansprechens über mindestens 5 Jahre eine messbare, klinisch aussagekräftige Definition ist, um Patienten in einer *Langzeitremission* zu identifizieren. Anhand der Auswertung der Langzeitdaten der Studie ALCYONE kann gezeigt werden, dass signifikant mehr Patienten unter D-VMP im Vergleich zu VMP eine *Langzeitremission* erreichen. Insgesamt kann dies als das Erreichen eines kurativen Zustands bezeichnet werden und bestätigt die Patientenrelevanz des Endpunkts Langzeitremission.

EQ-5D VAS

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

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen werden mit einer MCID von ≥ 10 Punkten zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

Für die *Zeit bis zur ersten Verbesserung* zeigt sich in der Studie ALCYONE insgesamt für die vom EORTC QLQ-C30 umfassten Symptomskalen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Studie ALCYONE zeigt sich in der *Zeit bis zur ersten 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 79,47 Monate und im Kontrollarm 33,38 Monate. Es ergeben sich Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Verlängerung der Zeit, bis die Verschlechterung eintritt, um ca. 46 Monate und die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des Symptoms zu erleiden, um 25 %.

Weiterhin zeigt sich in der *Zeit bis zur ersten Verschlechterung* des Symptoms *Fatigue* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Die mediane *Zeit bis zur ersten Verschlechterung* in der Symptomskala *Fatigue* beträgt im Behandlungsarm mit Daratumumab 45,93 Monate und im Kontrollarm 17,05 Monate. Es ergeben sich Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Verlängerung der Zeit, bis die Verschlechterung eintritt, um ca. 28,9 Monate und die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des Symptoms zu erleiden, um 22 %.

Für alle weiteren Symptomskalen sind keine signifikanten Unterschiede in der *Zeit bis zur ersten Verschlechterung* zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

PFS (ergänzend dargestellt)

In der Studie ALCYONE zeigt sich für *PFS* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Das mediane *PFS* beträgt 36,40 Monate im Behandlungsarm und 19,28 Monate im Kontrollarm. Es ergibt sich ein erheblicher Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, um 57 %.

Zusammenfassung Morbidität

Die Ergebnisse der Studie ALCYONE zeigen insgesamt, dass die Betrachtung eines mindestens kompletten Ansprechens über mindestens 5 Jahre ein messbarer, klinisch aussagekräftiger Endpunkt ist, um Patienten in einer Langzeitremission zu identifizieren. Anhand der Auswertung der Langzeitdaten der Studie ALCYONE kann gezeigt werden, dass signifikant mehr Patienten unter D-VMP im Vergleich zu VMP eine Langzeitremission erreichen. Insgesamt kann dies als das Erreichen eines kurativen Zustands bezeichnet werden und bestätigt die Patientenrelevanz des Endpunkts Langzeitremission. Des Weiteren zeigen sich signifikante Vorteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab in den Endpunkten *Zeit bis zur ersten Verschlechterung* des Symptoms *Schmerz* und *Fatigue*. Dieser patientenrelevante Vorteil der Morbidität zeigt sich konsistent auch im klinisch relevanten Endpunkten *PFS*.

In der Gesamtschau ergeben sich somit in der Nutzenkategorie Morbidität für die Daratumumab-Kombination signifikante patientenrelevante Vorteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Vorteile äußern sich insbesondere in einer verbesserten Krankheitssymptomatik und dem Erreichen von Langzeitremissionen. Die Ergebnisse in der Endpunktkategorie Morbidität sind darüber hinaus konsistent mit denen der Nutzenkategorie Lebensqualität, wie im folgenden Abschnitt dargestellt wird. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten erheblichen und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

4.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen in der Nutzenkategorie Lebensqualität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* und den Funktionsskalen abgeleitet. Dazu werden die Auswertungen für die *Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung* betrachtet.

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Der Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand* und die Funktionsskalen werden mit der MCID von ≥ 10 Punkten zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen. In der Studie ALCYONE zeigt sich für den *Allgemeinen Gesundheitszustand* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung für den *Allgemeinen Gesundheitszustand* beträgt im Behandlungsarm mit Daratumumab 85,78 Monate und im Kontrollarm 44,45 Monate. Es ergeben sich signifikante Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Verlängerung der Zeit, bis die Verschlechterung eintritt, um ca. 41 Monate und die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung zu erleiden, um 28 %.

Für die Funktionsskalen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen für die *Zeit bis zur ersten Verbesserung und Verschlechterung*.

Zusammenfassung Lebensqualität

Es zeigt sich für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison in der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** ein signifikanter Vorteil im Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand*. Es wird somit deutlich, dass sich die Vorteile der Nutzenkategorie Morbidität in Vorteilen in der Lebensqualität für Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab widerspiegeln. Dieser Vorteil drückt sich in einer relevanten, langfristigen Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen**.

4.1.4 Verträglichkeit

Gesamtraten der Verträglichkeit

In der Studie ALCYONE zeigt sich zum finalen Datenschnitt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den Gesamtraten der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), schwerwiegenden UE und UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente). Trotz Hinzunahme einer zusätzlichen hochwirksamen Substanz zu einem bestehenden Therapieregime zeigen sich somit keine Nachteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab bei *Schweren Unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* bzw. bei den *Therapieabbrüchen*.

Bei der Gesamtrate der ergänzend dargestellten *Jeglichen UE* ergibt sich für die Studie ALCYONE ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab. Darüber hinaus ergibt sich für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Das Risiko, ein solches Ereignis zu erleiden, wird im Behandlungsarm mit Daratumumab um 52% reduziert.

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.

UE von besonderem Interesse und weitere mit ihnen klinisch zusammenhängende UE auf SOC/PT-Ebene

Es wird im Folgenden auf *UE von besonderem Interesse* eingegangen, die in der Studie ALCYONE signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen aufzeigen. Neben den *UE von besonderem Interesse* werden auch entsprechende signifikante Ergebnisse auf Ebene der SOC bzw. PT dargestellt, die in den gleichen klinischen Kontext einordbar sind.

UE von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen und weitere mit ihnen klinisch zusammenhängende UE auf SOC/PT-Ebene

In der als *UE von besonderem Interesse* erhobenen SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* tritt in der Studie ALCYONE ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Jegliche UE, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *Schwerwiegende UE* auf. Für *Jegliche UE* auf Ebene der individuellen PTs zeigt sich dieser statistisch signifikante Unterschied bei den PTs Infektion der oberen Atemwege und Pneumonie.

Klinische Betrachtung

Die Ereignisse der als *UE von besonderem Interesse* erhobenen SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* werden mit Antibiotika, Virostatika und Antimykotika sowie der Transfusion von Immunglobulinen behandelt (10). Sie sind bekannt, gut behandelbar und führen nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen.

UE von besonderem Interesse-Infusionsreaktionen

In der vorgelegten Studie ALCYONE wurden Infusionsreaktionen aufgrund des Studiendesigns ausschließlich im Behandlungsarm mit Daratumumab als *UE von besonderem Interesse* erhoben und als solche dokumentiert. Folglich zeigt sich bei der Betrachtung dieser Ereignisse ein Nachteil für die Behandlung mit Daratumumab. In der Studie ALCYONE führen Infusionsreaktionen in fünf Fällen zu einem Therapieabbruch mindestens einer Komponente. Insgesamt zeigt sich in den Infusionsreaktionen ein Nachteil vor allem in der Kategorie *Jegliche UE*.

Klinische Betrachtung

Infusionsreaktionen sind bekannte und gut beherrschbare UE der Therapie mit Daratumumab, die überwiegend bei erster Infusion auftreten und ausführlich in der Fachinformation beschrieben werden (11). Infusionsreaktionen treten in der Regel überwiegend als *nicht Schwerwiegende UE / nicht Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* auf. Die in der Studie ALCYONE beobachteten Nachteile in der Kategorie *Jegliche UE* sind bekannt, gut behandelbar und führen nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen. Durch die Möglichkeit einer s.c. Gabe von Daratumumab, die seit 2020 zugelassen ist, können diese infusionsbedingten UE deutlich reduziert werden (11).

UE von besonderem Interesse-Covid-19

Da alle Teilnehmer des VMP-Arms die Studienbehandlung vor dem Beginn der Covid-19-Pandemie abgeschlossen hatten, wurden in der vorgelegten Studie ALCYONE ausschließlich im Behandlungsarm mit Daratumumab Covid-19 Infektionen erfasst (12). Daher wurden im Vergleichsarm keine Covid-19 Infektionen dokumentiert. Das HR ist nicht auswertbar. Die Rekrutierung für die Studie wurde vor Beginn der Covid-19-Pandemie abgeschlossen und nicht beeinträchtigt.

Klinische Betrachtung

Im Zusammenhang mit der Covid-19 Pandemie wurden Sicherheitsmaßnahmen für die Studie ALCYONE erlassen. Darunter die Option für die Prüfarzte, Infusionen über eine kürzere Infusionsdauer (90 Minuten) zu verabreichen und die Möglichkeit, dass Studienteilnehmer von Daratumumab i.v. auf Daratumumab s.c. wechseln, um die Verweildauer im Studienzentrum zu begrenzen. Covid-19 Infektionen treten vor allem als *Jegliche UE* im Behandlungsarm mit Daratumumab auf (31 Fälle). In 8 Fällen (2,3 %) trat ein Schwerwiegendes UE der PT Covid-19 auf. In der Regel sind Covid-19 Infektionen gut beherrschbar und es traten keine Fälle von Therapieabbrüchen in Folge des Auftretens einer Covid-19 Infektion auf.

UE von besonderem Interesse-Hypertonie

In dem als UE von besonderem Interesse erhobenen PT *Hypertonie* tritt in der Studie ALCYONE ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Jegliche UE* auf.

Klinische Betrachtung

Hypertonie ist eine gerade in dem Alter der Patientenpopulation häufig auftretende Erkrankung des vaskulären Systems, die sich häufig unbemerkt von den Patienten darstellt. Der PT Hypertonie tritt als *Jegliches UE* bei 11 (3,1 %) Studienteilnehmern im VMP-Arm bzw. 52 (15,0 %) Studienteilnehmern im D-VMP-Arm auf. In beiden Behandlungsarmen wurde der Median für den Endpunkte nicht erreicht. Im D-VMP-Arm wurden zwei Fälle von Hypertonie als therapieabhängige schwerwiegende unerwünschte Wirkung festgestellt, im VMP-Arm trifft dies auf einen Fall zu. In der Regel ist die Hypertonie medikamentös beherrschbar und es traten keine Therapieabbrüche in Folge des Auftretens einer Hypertonie auf.

UE von besonderem Interesse-Anämie

In dem als UE von besonderem Interesse erhobenen PT-Aggregation *Anämie* tritt in der Studie ALCYONE ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Jegliche UE* auf. In den übrigen Schweregraden zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Klinische Betrachtung

Anämien der Kategorie *Jegliche UE* sind ggf. therapiebedürftig. Das seltenere Auftreten von Anämien führt in dem Behandlungsarm mit Daratumumab zu weniger Transfusionen von Erythrozyten im Vergleich zum Kontrollarm (13). In der PT-Aggregation *Anämie* tritt im Behandlungsarm mit Daratumumab ein Therapieabbruch und zwei Therapieabbrüche im Kontrollarm auf.

UE von besonderem Interesse-Periphere Neuropathie

In dem als UE von besonderem Interesse erhobenen HLT *Periphere Neuropathie* tritt in der Studie ALCYONE ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Jegliche UE* auf. In den übrigen Schweregraden zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Klinische Betrachtung

Periphere Neuropathien sind ein bekanntes unerwünschtes Ereignis der Therapie mit Bortezomib (14). Für den HLT *Periphere Neuropathien NEC* tritt ein Vorteil überwiegend in der Verringerung bzw. Vermeidung auf Ebene der jeglichen unerwünschten Ereignissen auf. Auf Ebene der SOC/PT spiegelt sich dieser Vorteil in der PT Periphere Sensorische Neuropathien in den Jeglichen und Schweren (CTCAE Grad ≥ 3) Unerwünschten Ereignissen wider.

Weitere Betrachtung von UE auf Ebene der SOC und PT

Verschiedene weitere UE, die nicht bereits im Rahmen der UE von besonderem Interesse im letzten Abschnitt betrachtet wurden, führen ausschließlich in der Kategorie *Jegliche UE* auf

Ebene der SOC und PT zu statistisch signifikanten Unterschieden zuungunsten und zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Diese sind in Tabelle 4-109 ausführlich dargestellt. Die beobachteten UE führen nicht zu signifikant mehr Therapieabbrüchen.

Zusammenfassung Verträglichkeit

Insgesamt ergibt sich im Vergleich zur vorhergehenden Bewertung der Studie ALCYONE 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 und gut behandelbar. Die *Unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* zeigen eine deutliche Risikoreduktion um 52 % zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. In der Studie ALCYONE zeigen sich für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison in der Nutzenkategorie Verträglichkeit Vor- und Nachteile. Aufgrund der relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen im Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* sowie aufgrund der Verringerung von *Anämien* und *Peripheren Neuropathien* ergibt sich ein **geringer Zusatznutzen**.

4.1.5 Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie ALCYONE zeigen keine Anzeichen von Effektunterschieden in den aufgeführten Subgruppen. Interaktionen treten bei allen Endpunkten nur vereinzelt auf. Es ist bei den untersuchten Subgruppenvariablen kein Muster zu erkennen, das auf einen nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lassen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. 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 ALCYONE Gesamte Studienpopulation (D-VMP vs. VMP), Finaler Datenschnitt
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
Mortalität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
Gesamtüberleben
82,96 vs. 53,58 Monate HR = 0,65; 95 %-KI: [0,53; 0,80]; p < 0,0001
Morbidität

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ALCYONE Gesamte Studienpopulation (D-VMP vs. VMP), Finaler Datenschnitt
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Langzeitremission
D-VMP: 66/350 (18,9%) vs. VMP: 12/356 (3,4%) RR = 5,68; [3,12; 10,34]; p<0,0001
EQ-5D VAS Verbesserung/Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 10
<i>Fatigue Zeit bis zur ersten Verschlechterung</i> 45,93 vs. 17,05 Monate HR = 0,78; [0,61; 0,999]; p = 0,0488
<i>Schmerz Zeit bis zur ersten Verschlechterung</i> 79,47 vs. 33,38 Monate HR = 0,75; [0,57; 0,98]; p = 0,0325
Progressionsfreies Überleben (PFS)
36,40 vs. 19,28 Monate HR = 0,43; [0,36; 0,51]; p < 0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
66,76 vs. 25,86 Monate HR= 0,37; [0,30; 0,45]; p < 0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand - Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 10
<i>Zeit bis zur ersten Verschlechterung</i> 85,78 vs. 44,45 Monate HR = 0,72; [0,54; 0,95]; p = 0,0226
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 10
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
Verträglichkeit Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: geringer Zusatznutzen
Schwerwiegende UE
35,91 vs. 41,13 Monate HR= 1,17; [0,91; 1,50]; p = 0,2164
Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3
0,61 vs. 0,95 Monate HR= 1,07; [0,90; 1,27]; p = 0,4586

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ALCYONE Gesamte Studienpopulation (D-VMP vs. VMP), Finaler Datenschnitt
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)
NA vs. NA Monate HR= 0,48; [0,26; 0,86]; p = 0,0134
UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)
NA vs. 45,47 Monate HR= 0,81; [0,51; 1,29]; p = 0,3823
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ^b
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen
Jegliche UE: n/N = 99/346 (28,6 %)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathien
Jegliche UE: NA vs. NA Monate HR = 0,74; 95 %-KI: [0,57; 0,96]; p = 0,0240
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Anämie
Jegliche UE: NA vs. NA Monate HR = 0,69; 95 %-KI: [0,53; 0,90]; p = 0,0056
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Jegliche UE: 6,37 vs. 10,64 Monate HR = 1,43; 95 %-KI: [1,17; 1,74]; p = 0,0005 Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 : NA vs. 41,13 Monate HR = 1,43; 95 %-KI: [1,00; 2,03]; p = 0,0484 Schwerwiegende UE: NA vs. 41,13 Monate HR = 1,79; 95 %-KI: [1,23; 2,61]; p = 0,0024
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Hypertonie
Jegliche UE: NA vs. NA Monate HR = 3,27; 95 %-KI: [1,65; 6,47]; p = 0,0007
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Covid-19
Jegliche UE: n/N = 31/346 (9,0 %)
a: Es werden die Ergebnisse der Endpunkte zum finalen Datenschnitt berichtet. b: Es sind ausschließlich die Ergebnisse der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse mit signifikanten Unterschieden zugunsten oder zuungunsten des Behandlungsarms aufgeführt. Zusätzlich sind die Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse <i>Infusionsreaktionen</i> und <i>Covid-19</i> aufgeführt, die nur im Behandlungsarm vorkommen konnten. Ausführliche Ergebnisse zu allen weiteren Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.11.3 aufgeführt.

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ALCYONE Gesamte Studienpopulation (D-VMP vs. VMP), Finaler Datenschnitt
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison; vs: versus.
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15, 16)

Die Ergebnisse des finalen Datenschnittes der Studie ALCYONE zeigen in der Gesamtschau nicht nur in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität übereinstimmend Vorteile für die Kombinationstherapie mit Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, sondern liefern mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von über 7 Jahren erstmals reife Langzeitdaten, die eine deutliche Überlegenheit gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien VMP bestätigen.

Sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm wurde das mediane *Gesamtüberleben* erreicht. In der Studie ALCYONE kann für D-VMP gegenüber der Vergleichstherapie eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer von im Median fast 2,5 Jahren gezeigt werden.

In der Nutzenkategorie Morbidität zeigen sich signifikante Vorteile in den Symptomskalen *Schmerz* und *Fatigue*, die in Einklang mit den Vorteilen der Lebensqualität im Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand* stehen. Anhand der Auswertung der Langzeitdaten kann gezeigt werden, dass signifikant mehr Patienten unter D-VMP im Vergleich zu VMP eine Langzeitremission erreichen. Insgesamt kann dies als das Erreichen eines kurativen Zustands bezeichnet werden.

In der Nutzenkategorie Verträglichkeit zeigen sich Vor- und Nachteile, wobei der Vorteil in den unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, die Nachteile überwiegt.

Damit bestätigen sich nicht nur die Ergebnisse der initialen Nutzenbewertung, sondern es zeigt sich eine bisher nicht erreichte deutliche und nachhaltige Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer und eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen und somit ein **Hinweis für einen erheblichen 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 Bortezomib, Melphalan und Prednison 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 Bortezomib, Melphalan und Prednison.

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP) für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind legt der G-BA in einer Information zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Vorgangsnummer: 2021-B-299) im Nachgang zu einem mit dem G-BA durchgeführten Beratungsgespräch im

Anwendungsgebiet zur besagten Kombination (Vorgangsnummer: 2018-B-090) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie fest (17, 18):

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid, und Dexamethason (DRd)

oder

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP)

oder

- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (TMP)

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd)

oder

- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd)

oder

- Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason [nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie]

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

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt laut § 35a Abs. 1 SGB V und 5. Kapitel, § 5 Abs. 2 VerfO des G BA (3, 19, 20) 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:

Es werden erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom berücksichtigt, die für eine ASCT nicht geeignet sind und die gemäß der Zulassung für die Behandlung mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison in Frage kommen (11, 21).

Intervention:

Die zu bewertende Intervention ist Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison. In die Nutzenbewertung werden Studien eingeschlossen, in denen die verabreichten Dosierungen der einzelnen Substanzen der Kombinationstherapie den zugelassenen und in der Fachinformation von Daratumumab beschriebenen Dosierungen entsprechen (11, 21).

Dosierung:

Daratumumab

Gemäß der Fachinformation (11, 21) wird Daratumumab in der zu bewertenden Intervention in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison in Zyklus 1 (Länge: 42 Tage) in einer Dosierung von 16 mg/kg KG i.v. oder 1.800 mg s.c. an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29 und 36 verabreicht. In Zyklus 2-9 (Länge: 42 Tage) wird Daratumumab in einer Dosierung von 16 mg/kg KG i.v. oder 1.800 mg s.c. an den Tagen 1 und 22 verabreicht. Ab Zyklus 10 (Länge: 28

Tage) wird Daratumumab in einer Dosierung von 16 mg/kg KG i.v. oder 1.800 mg s.c. an Tag 1 verabreicht.

Bortezomib

Bortezomib wird in Zyklus 1 (Länge: 42 Tage) in einer Dosierung von 1,3 mg/m² Körperoberfläche (KOF) s.c. an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 und 32 verabreicht. In Zyklus 2-9 (Länge: 42 Tage) wird Bortezomib in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF s.c. an den Tagen 1, 8, 22 und 29 verabreicht.

Melphalan

Melphalan wird in Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage) in einer Dosierung von 9 mg/m² KOF p. o. an den Tagen 1, 2, 3 und 4 verabreicht.

Prednison

Prednison wird in Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage) in einer Dosierung von 60 mg/m² KOF p. o. an den Tagen 1, 2, 3 und 4 verabreicht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP) für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind legt der G-BA in einer Information zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Vorgangsnummer: 2021-B-299) im Nachgang zu einem mit dem G-BA durchgeführten Beratungsgespräch im Anwendungsgebiet zur besagten Kombination (Vorgangsnummer: 2018-B-090) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie fest (17, 18):

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid, und Dexamethason (DRd)

oder

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP)

oder

- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (TMP)

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd)

oder

- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd)

oder

- Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason [nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie]

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

Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gemäß § 35a Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 6 VerfO des G-BA (3) unter Verwendung patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen. 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 dem betrachteten Anwendungsgebiet handelt es sich in der Regel um ereignisgesteuerte Studien. Aufgrund der individuellen Dauer der Behandlung (abhängig vom Therapieergebnis, in der Regel bis zum Auftreten von Krankheitsprogression oder nicht tolerierbaren unerwünschten Ereignissen) kann die Studiendauer daher im Allgemeinen nicht als einschränkendes Kriterium zur Auswahl der Studien herangezogen werden.

Publikationstyp

Es werden Vollpublikationen oder verfügbare Berichte berücksichtigt, die den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (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
Intervention und Dosierung	E2 Die Intervention ist Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison mit einer Dosierung gemäß der Beschreibung zu diesem Anwendungsgebiet in der Fachinformation von Daratumumab	A2 Intervention abweichend, Dosierung abweichend	Konsistenz der Intervention und Dosierung mit der Fachinformation von Daratumumab
Vergleichstherapie	E3 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 Lenalidomid und Dexamethason <i>oder</i> Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason [nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für	A3 Vergleichstherapie abweichend	Es handelt sich um die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß dem letzten in dieser Indikation veröffentlichten Beschluss (22)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung		
		die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie]			
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts zur Bewertung von <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit und Verträglichkeit 	A4	Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben von § 35a Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 6 VerfO des G-BA (3)	
Studiendesign	E5	Prospektive, randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	A5	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind	RCT stellen den Studientyp höchster Evidenzstufe mit der geringsten Ergebnisunsicherheit dar
Studiendauer	E6	Jede Studiendauer	A6	Nicht anwendbar	Es handelt sich bei klinischen Studien in der Onkologie um ereignisgesteuerte Studien, sodass eine Mindeststudiendauer häufig nicht vorgesehen ist
Publikationstyp^a	E7	Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen Doppelpublikation mit Mehrinformation	A7	Review, Abstract, Poster	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerfO G-BA
Studienstatus	E8	Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen	A8	Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse	Notwendige Voraussetzung zur Beantwortung der Fragestellung
Sprache	E9	Publikation in deutscher oder englischer Sprache	A9	Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Studie
a: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche auftreten, werden über den					

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
			Publikationstyp ausgeschlossen, da diese im Rahmen der Studienregistersuche berücksichtigt und selektiert werden Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trials); 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 04.09.2023). Diese erfolgt für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wird auf der Suchoberfläche Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und in der Datenbank *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 (23, 24). 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 dargestellt. Die detaillierte Suchstrategie für die jeweilige Datenbank ist in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/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](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR; <http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP; <https://trialsearch.who.int>) (Suchzeitpunkt: 12.09.2023) und das Clinical Trials Information System der EMA (CTIS, <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>) (Suchzeitpunkt 29.09.2023) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>), dem Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde European Medical Agency (EMA, <https://clinicaldata.ema.europa.eu>) (Suchzeitpunkt: 20.09.2023) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit der Intervention

Daratumumab durchsucht. Auf die Verwendung der vollständigen relevanten Wirkstoffkombination Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison wird in dem ersten Schritt der Studienregistersuche verzichtet, um die Suche nicht übermäßig einzuschränken. Die Einschränkung der Suchergebnisse auf Studien mit der Intervention Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison 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 EMA) und dem AMIS ist nicht erforderlich. Als Suchbegriffe werden der Studienname (ALCYONE bzw. OCTANS) und das jeweilig dazugehörige Studienkürzel (54767414MMY3007 und NCT02195479 bzw. 54767414MMY3011 und NCT03217812) verwendet. Die gefundenen Einträge in diesen Datenbanken enthielten zum Recherchezeitpunkt am 20.09.2023, bzw. dem 29.09.2023 (CTIS), 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.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter randomisierter kontrollierter Studien aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wird die Internetseite des G-BA hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht (Suchzeitpunkt: 18.09.2023). Als Suchbegriffe werden die Studiennamen (ALCYONE bzw. OCTANS) und die jeweiligen dazugehörigen Studienkürzel (54767414MMY3007 und NCT02195479 bzw. 54767414MMY3011 und NCT03217812) verwendet. Die Suchergebnisse werden auf Inhalte zu Nutzenbewertungsverfahren eingeschränkt.

Relevante randomisierte kontrollierte Studien werden unter Angabe der Vorgangsnummer des zugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens in Tabelle 4-10 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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

Suche in Studienregistern

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

einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-11) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die im Rahmen der Recherche identifizierten Nutzenbewertungsverfahren werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) auf ihre Relevanz hin geprüft. Im ersten Schritt werden die Angaben der Internetseite des G-BA zum jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren bezüglich des vorliegenden therapeutischen Gebietes mit dem zu bewertenden Anwendungsgebiet abgeglichen. Wird das therapeutische Gebiet als potenziell relevant erachtet, werden in einem zweiten Schritt alle vorliegenden Module 4 des jeweiligen Nutzenbewertungsverfahrens hinsichtlich aller Einschlusskriterien auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-11) eingeschlossen.

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.

A: Verzerrungspotenzial 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 Studienteilnehmern 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: Verzerrungspotenzial 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 wurde das Verzerrungspotenzial 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 wurde gemäß den Vorgaben des G-BA das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene bestimmt. Die Ergebnisse der Analyse sind auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.2 und auf Endpunktebene in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Dem Anhang 4-F ist die detaillierte Dokumentation zum Verzerrungspotenzial zu entnehmen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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.

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 Studien ALCYONE und OCTANS 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 jeweiligen 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 Zielkriteriums 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 jeweiligen Studie sowie die einzelnen Datenschnitte inklusive der jeweiligen Nachbeobachtungsdauern angegeben (Item 13-14).

Die Designs der Studien ALCYONE und OCTANS, die Intervention sowie die Patientencharakteristika sind ausführlich im Abschnitt 4.3.1.2.1 in Tabelle 4-12,

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.

Tabelle 4-13, Tabelle 4-14 und Tabelle 4-15 dargestellt.

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

In den eingeschlossenen Studien ALCYONE und OCTANS 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)
- Zeit von Diagnose bis Randomisierung
- Anzahl der lytischen Knochenläsionen
- Myelom-assoziierte Osteopenie
- Anzahl der extramedullären Plasmozytome
- Auswertbare Beurteilung des Knochenmarks
- Prozentualer Anteil Plasmazellen im Knochenmark (Biopsie/Aspirat)
- Prozentualer Anteil Plasmazellen im Knochenmark (Biopsie)
- Prozentualer Anteil Plasmazellen im Knochenmark (Aspirat)
- Zytogenetisches Risikoprofil

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung

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

- Mortalität
 - Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)
 - Zeit bis zur Krankheitsprogression (nur ALCYONE)
 - Langzeitremission (nur ALCYONE, post hoc)
 - Ansprechrate (\geq PR, \geq CR, \geq VGPR, sCR)

- Zeit bis zum Ansprechen (\geq PR, \geq VGPR, \geq CR)
- Dauer des Ansprechens (\geq PR)
- Dauer des Ansprechens (\geq VGPR) (nur OCTANS)
- MRD-Negativitätsrate zum Schwellenwert 10^{-5}
- Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
- Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS
- Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
- Verträglichkeit

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

Mortalität

Gesamtüberleben

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens, d. h. die Verzögerung des Ereignisses Tod, ist ein unbestritten patientenrelevanter Endpunkt und stellt ein herausragendes Therapieziel in der Onkologie dar (25, 26). Auch in nicht onkologischen Anwendungsgebieten wird die Verlängerung des Überlebens als essenzielles Therapieziel gesehen. Das Gesamtüberleben wird unabhängig von subjektiven Einschätzungen der Patienten bzw. der behandelnden Personen erhoben und ist klar definiert (Tod unabhängig von der Ursache zählt als Ereignis).

Validität / Operationalisierung

Der patientenrelevante Endpunkt Gesamtüberleben in der Kategorie Mortalität unterliegt keiner subjektiven Interpretation. Die Validität ist daher auch bei Studien in einem offenen Studiendesign gegeben. In den dargestellten Studien ALCYONE und OCTANS 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. Insbesondere in der Erstlinientherapie ist es außerdem Ziel der Behandlung eine möglichst tiefe Remission der Erkrankung zu erreichen (27).

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) (10). 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 (28, 29). 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 (30).

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

Die Endpunkte PFS 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 den dargestellten Studien ALCYONE und OCTANS operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Eintretens der Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien (32-34) oder des Todes, je nachdem, was zuerst eintritt.

Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* wird in den dargestellten Studien ALCYONE und OCTANS operationalisiert als Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Eintreten der Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien (32-34) 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 (32-34) gegeben ist. Daher ist auch die Validität der Endpunkte PFS bzw. *Zeit bis zur Krankheitsprogression* gegeben.

Langzeitremission

Patientenrelevanz

In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich die Therapielandschaft für das Multiple Myelom erheblich verändert (35-37). Es können mit neuen Therapien immer öfter Langzeitremissionen erreicht werden, die die ursprüngliche rein palliative Therapieintention bei der Behandlung des Multiplen Myeloms in Frage stellen (35, 36). Als Resultat dieser immer besseren Therapieergebnisse wird in der Literatur und im Rahmen wissenschaftlicher Kongresse zunehmend das Thema „Heilung“ im Multiplen Myelom diskutiert (35, 36, 38).

Patienten in einer Langzeitremission befinden sich in einem kurativen Zustand. In diesem Zustand sind die Anzeichen der Erkrankung nicht sichtbar und es tritt keine klinische Symptomatik auf, was unter einer Dauertherapie das für den Patienten bestmögliche Therapieergebnis darstellt. Daher wird der Endpunkt *Langzeitremission* als patientenrelevant eingestuft.

Validität / Operationalisierung

Ein klinischer Ansatz, der sich in der wissenschaftlichen Diskussion wiederfindet, ist die Betrachtung des Ansprechens der Patienten gemäß IMWG-Kriterien (32-34, 39-41). Das Erreichen eines kompletten Ansprechens wird mit einem längeren Gesamtüberleben und Progressionsfreien Überleben assoziiert (39, 42). Auch in der S3 Leitlinie wird das Erreichen einer klinischen CR, bzw. das Erreichen einer bestätigten CR als Kriterium genannt, welches mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer langdauernden Remission assoziiert ist (27). Ein anhaltendes tiefes Ansprechen wird in der Literatur als Bedingung für einen kurativen Zustand diskutiert und wurde im Rahmen der Studie ALCYONE systematisch für beide Behandlungsarme erfasst (43).

Um den Anteil der Patienten, die sich in *Langzeitremission* befinden, in der Studienpopulation der Studie ALCYONE zu identifizieren, wird geprüft, ob Patienten ein komplettes Ansprechen (\geq CR) mit einer Dauer von mindestens 5 Jahren erreichen. Die gewählte Definition ist dabei als eine mögliche Herangehensweise um Heilung bzw. eine Langzeitremission zu betrachten und ist angelehnt an den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Diskussion (40, 41). In der vorliegenden Nutzenbewertung ist *Langzeitremission* entsprechend definiert als ein mindestens komplettes Ansprechen (\geq CR) mit einer Dauer von mindestens 5 Jahren.

In der dargestellten Analyse wird eine *Langzeitremission* operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die ein Ansprechen \geq CR (siehe Operationalisierung komplettes Ansprechen \geq CR 4.3.1.3.1.5) mit einer Dauer von mindestens 5 Jahren erreicht haben. Der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dokumentation des Ansprechens (\geq CR) und dem Datum der ersten Dokumentation der Krankheitsprogression bzw. dem Datum des Todes infolge von Krankheitsprogression, je nachdem, was früher eintritt, muss mindestens 5 Jahre betragen. Die Dauer des Ansprechens (\geq CR) basiert auf Ansprechen und Krankheitsprogression, deren Validität infolge der Nutzung der IMWG-Kriterien (32-34) gegeben ist. Daher ist auch die Validität der Dauer des Ansprechens (\geq CR) gegeben.

Um Patienten in *Langzeitremission* weiter zu untersuchen, werden zusätzlich folgende Analysen durchgeführt:

- Eine Gegenüberstellung der Baselinecharakteristika der Patienten in *Langzeitremission* vs. nicht in *Langzeitremission* aufgeteilt nach Studienarmen.
- Das Gesamtüberleben der Patienten in *Langzeitremission* vs. nicht in *Langzeitremission* wird deskriptiv gegenübergestellt.
- Es wird untersucht, wie viele Patienten in *Langzeitremission* anschließend eine Krankheitsprogression gemäß IMWG-Kriterien haben.

Um weiter zu untersuchen, ob das Kriterium für *Langzeitremission* „komplettes Ansprechen (\geq CR) mit einer Dauer von mindestens 5 Jahren“ Patienten mit günstigeren Outcomes, insbesondere hinsichtlich des Gesamtüberlebens, identifizieren kann, wird zusätzlich das Gesamtüberleben aufgeteilt nach der Tiefe des Ansprechens (SD, PR, VGPR, CR, sCR) deskriptiv gegenübergestellt.

Ansprechen, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens

Patientenrelevanz

Das Erreichen eines bestmöglichen Ansprechens bzw. Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen ist das erste Ziel der Behandlung (10, 27). 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 (44) 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 den dargestellten Studien ALCYONE und OCTANS operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation aber vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie gemäß den Kriterien der IMWG (32-34) ein partielles Ansprechen oder besser erreicht haben. Diese

Kriterien sind international anerkannt und werden sowohl in der aktuellen S3 Leitlinie (27) als auch in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) aufgeführt (10). Die Validität der das Ansprechen betreffenden Endpunkte ist somit gegeben.

Die *Zeit bis zum ersten Ansprechen* ist in den dargestellten Studien ALCYONE und OCTANS 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 den dargestellten Studien ALCYONE und OCTANS operationalisiert für Studienteilnehmer mit bestätigtem Ansprechen (partielles Ansprechen (partial response, PR)) oder besser bzw. für die *Dauer des Ansprechens* (\geq VGPR) für Studienteilnehmer mit bestätigter \geq VGPR (nur OCTANS) als Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dokumentation des Ansprechens \geq PR bzw. \geq VGPR 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 (32-34) 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 aktuellen S3 Leitlinie und der DGHO-Leitlinie eine Behandlung indizieren (10, 27). 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 drohend 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 (45) 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.

Validität / Operationalisierung

Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* wird in den dargestellten Studien ALCYONE und OCTANS 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 (45) 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.

MRD-Negativität

Patientenrelevanz

Klinisches Ansprechen gilt als primäres und unter innovativen Therapien zunehmend erreichtes Therapieziel in der Behandlung des Multiplen Myeloms (46). Allerdings ist eine komplette Remission noch kein Nachweis für eine vollständige Eliminierung der Myelomzellen. Ein tieferes Ansprechen kann durch die MRD-Negativität festgestellt werden. Diese fungiert im Vergleich zur Ansprechrateschätzungsrate verlässlicher als prognostischer Faktor für eine verzögerte Krankheitsprogression und ein verlängertes Gesamtüberleben (47). Patienten mit einem kompletten Ansprechen und dem Nachweis einer MRD-Negativität zeigen gegenüber Patienten mit einem kompletten Ansprechen ohne MRD-Negativität eine Verdopplung des PFS und eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens (48, 49). Das verminderte Sterberisiko steht als patientenrelevanter Endpunkt in direktem Zusammenhang mit der Tiefe des Ansprechens (44, 50). Infolge der Korrelation einer MRD-Negativität mit einem verlängerten PFS und Gesamtüberleben stellt die MRD-Negativität ein valides Surrogat für die Überlebenszeit von Patienten mit Multiplem Myelom dar (50). Auch die Leitlinien der

European Society for Medical Oncology (ESMO) (51), des National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) (52) sowie die S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (27) empfehlen die Messung der MRD-Negativität in klinischen Studien.

Nach Ansicht des G-BA handelt es sich bei dem Endpunkt MRD-Negativitätsrate um einen asymptomatischen Befund, welcher auf Laborparametern basiert und daher nicht unmittelbar patientenrelevant ist. Der prognostische Stellenwert der MRD-Negativität sei für das Multiple Myelom noch unklar. Da es sich trotzdem um einen relevanten Prognosefaktor im Multiplen Myelom handeln kann, befürwortet der G-BA die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt im Dossier (18). Der Endpunkt MRD-Negativitätsrate wird daher zur Unterstützung der Evidenz berichtet, aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Validität / Operationalisierung

Bei dem Endpunkt MRD-Negativitätsrate handelt es sich um einen validen Endpunkt im Rahmen klinischer Studien. Ausstehend ist jedoch zum jetzigen Zeitpunkt eine Validierung als Surrogatendpunkt. Die MRD-Negativitätsrate wird in den dargestellten Studien ALCYONE und OCTANS operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer ohne Nachweis einer minimalen Resterkrankung (negativer MRD-Status) zu irgendeinem Zeitpunkt nach der ersten Dosis der Studienmedikation aber vor dem Eintreten einer Progression oder dem Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie. Als Schwellenwert wird 10^{-5} (ALCYONE und OCTANS) Zellen festgelegt. Studienteilnehmer ohne MRD-Bestimmung werden als MRD-positiv eingestuft.

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 (53), unter anderem für Deutschland (54).

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 (55)) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt und im Einklang damit in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Validität / Operationalisierung

Das Erhebungsinstrument EQ-5D ist ein verlässliches Messinstrument und ist als valides generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands weitverbreitet (56). Der G-BA hat das Instrument mit beiden Komponenten bereits anerkannt (57). Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes Instrument, einfach in der Handhabung und für verschiedene Länder und unterschiedliche Patientengruppen validiert (58). 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) (59). Untersucht wurden die Konstruktvalidität, die Kriteriumsvalidität, die Test / Retest-Reliabilität sowie die Responsivität. Durch die Validierungsstudie von König et al. (59) kann das Erhebungsinstrument EQ-5D VAS als validiert angesehen werden. Dieses wird durch Validierungsstudien in anderen Indikationen bestätigt (Rheumatoide Arthritis (60), Ösophaguskarzinom (61)). 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 (62)) und auch bei anderen Formen der Amyloidose (z. B. Tafamidis (63), Patisiran (64) bei der Ableitung des Zusatznutzens herangezogen worden.

In den dargestellten Studien ALCYONE und OCTANS 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 alle 12 Wochen beginnend mit Tag 1 des 1. Zyklus, ab dem 2. Behandlungsjahr alle 24 Wochen bis zum Eintritt der Krankheitsprogression
- in Woche 8 und 16 nach der Krankheitsprogression innerhalb eines zweiwöchigen Zeitfensters vor bzw. nach dem gesetzten Messzeitpunkt

In diesem Dossier werden für die Auswertung Responderanalysen dargestellt. Dabei werden nur Ergebnisse der 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. Tod aufgrund von Krankheitsprogression wird nicht als Verschlechterung gewertet. Responderanalysen weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (65). Dieses ist in Einklang mit dem Methodenpapier 7.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (26), welches bei Vorliegen von sowohl Responderanalysen als auch von stetigen Daten die Responderanalysen heranzieht.

Es wird die Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung bzw. in Form der Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. bis zur ersten Verschlechterung dargestellt und der im IQWiG Methodenpapier 7.0 (26) beschriebene Schwellenwert zur Beurteilung der klinischen Relevanz von 15 % der Skalenspannweite (hier: \geq Schwellenwert 15 Punkte) des Instruments berichtet.

Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den beiden Behandlungsarmen sowohl in der Studie ALCYONE als auch in der Studie OCTANS wird lediglich die Zeit bis zur erstmaligen Veränderung vorgelegt (15, 22, 66, 67).

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) Symptomniveau.

Patientenrelevanz

Symptomatik per se gilt gemäß der Verfahrensordnung des G-BA (68) 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 (69) und in der Hämatologie (z. B. Venetoclax (65) und auch in der bewertungsgegenständlichen Indikation Multiples Myelom (z.B. Elotuzumab (70), Carfilzomib (71), Daratumumab (1, 72) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt und im Einklang damit in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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 (73). 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 (74) 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 (75). Durch die Validierungsstudie von Aaronson et al. (73) 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 (76). 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 (77). 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 (78). 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 den dargestellten Studien ALCYONE und OCTANS wird die Änderung der einzelnen Skalen des Erhebungsinstruments 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 diejenigen 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 (65). Dieses ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 7.0 (26), 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. Basierend auf der Arbeit von Osoba, hat sich zuletzt international eine MCID von 10 Punkten für alle Skalen etabliert, die jeweils 10 % der Skalenspannweite entspricht (79). Vor diesem Hintergrund hat das IQWiG geprüft, ob basierend auf der Konstruktion und Itemanzahl der jeweiligen Skalen, für Auswertungen mit einem Responsekriterium von 10 Punkten gegenüber einer Auswertung mit einem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite der EORTC-Skalen (entspricht 15 Punkten) Unterschiede in den Ergebnissen entstehen (80). Die Analyse ergab, dass sich lediglich für 2 der insgesamt 14 Skalen des EORTC QLQ-C30 bei Anwendung der beiden Responseschwellen 10 bzw. 15 Punkte in einer Responderanalyse unterschiedliche Anzahlen an Respondern ergeben können, während sie für die übrigen Skalen zu identischen Responderzahlen führen. Gemäß IQWiG wird die Auswertung des EORTC mit einer Responseschwelle von 10 Punkten als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer 15 %-Schwelle (15 Punkte) betrachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen (80). Demnach wird die Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung als die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. bis zur ersten Verschlechterung, definiert als eine Veränderung um das relevante Responsekriterium (MCID ≥ 10 Punkte) im Vergleich zur Baseline, dargestellt.

Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den beiden Behandlungsarmen sowohl in der Studie ALCYONE als auch in der Studie OCTANS wird lediglich die Zeit bis zur erstmaligen Veränderung vorgelegt. (15, 22, 66, 67)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die Beschreibung des Erhebungsinstruments ist unter der Nutzenkategorie Morbidität dargestellt.

Patientenrelevanz

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-Nutzen-V (81) 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 (69)) und in der Hämatologie (z. B. Venetoclax (65)) und somit auch in der bewertungsgegenständlichen Indikation Multiples Myelom (z. B. Elotuzumab (70), Carfilzomib (71), Daratumumab (72, 82)) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt worden und im Einklang damit in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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 (81).

Validität / Operationalisierung

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

Alle Unerwünschten Ereignisse werden in den dargestellten Studien ALCYONE und OCTANS 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: 23.0) 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*, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- *Schwerwiegende UE*, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* ohne Schwellenwert
- *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* ohne Schwellenwert

Des Weiteren werden verschiedene im Studienprotokoll und in Studienberichten definierte *UE von besonderem Interesse* differenziert nach den genannten Schweregraden berichtet.

4.2.5.2.3 Analyse-Populationen

Für die Studien ALCYONE und OCTANS 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 einmal Studienmedikation erhalten haben.
- **Population mit bewertbarem Ansprechen (\geq PR bzw. \geq VGPR):** definiert als die Population derjenigen Studienteilnehmer mit einer bestätigten Diagnose eines Multiplen Myeloms und messbarer Krankheit zu Baseline oder beim Screeningbesuch. Zusätzlich müssen die Studienteilnehmer dieser Population mindestens einmal Studienmedikation erhalten sowie eine adäquate Erhebung des Krankheitsstatus nach der Erhebung zu Baseline durchführen und mindestens eine PR (bzw. für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (\geq VGPR in der Studie OCTANS mindestens VGPR) erreicht haben.

In der Tabelle 4-3 und der Tabelle 4-4 ist die Größe der jeweiligen Analyse-Population für die beiden Studien ALCYONE und OCTANS aufgeführt.

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

Studienpopulation	D-VMP	VMP	Gesamt	Angewendet auf folgende Endpunkte
ITT-Population	350	356	706	Gesamtüberleben, Langzeitremission, PFS, Ansprechen, MRD-Negativität, Zeit bis zur Krankheitsprogression, Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Zeit bis zum ersten Ansprechen, EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30
Safety-Population	346	354	700	Verträglichkeit
Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR	318	263	581	Dauer des Ansprechens

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15) und Studienbericht MMY3007 (83).

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

Studienpopulation	D-VMP	VMP	Gesamt	Angewendet auf folgende Endpunkte
ITT-Population	146	74	220	Gesamtüberleben, PFS, Ansprechen, MRD-Negativität, Zeit bis zur Krankheitsprogression, Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Zeit bis zum ersten Ansprechen, EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30
Safety-Population	144	71	215	Verträglichkeit
Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR	129	58	187	Dauer des Ansprechens (\geq PR)
Population mit bewertbarem Ansprechen \geq VGPR	117	35	152	Dauer des Ansprechens (\geq VGPR)

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); VGPR: Sehr gutes Partielles Ansprechen (Very good partial response); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (66) und Studienbericht MMY3007 (84).

4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Wenn nicht anders angegeben, gelten die folgenden Erläuterungen zu den eingesetzten statistischen Methoden für die Studien ALCYONE und OCTANS. Die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren in den stratifizierten Auswertungen sind die in der Studie ALCYONE ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) und die in der Studie OCTANS zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren sind ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Sofern nicht anders angegeben, werden die 95 %-KI und p-Werte geeigneter zweiseitiger statistischer Tests mit einem Signifikanzniveau von 5% dargestellt. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung der analysierten Endpunkte finden sich in den entsprechenden Abschnitten dieses Moduls. Die verwendeten Analysepopulationen finden sich in Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4.

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* wird das mediane Gesamtüberleben und die Überlebensrate zu definierten Zeitpunkten mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Für den Vergleich der Therapiearme wird ein stratifizierter zweiseitiger Log-rank-Test verwendet. Die Darstellung der Überlebenszeiten erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. 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 stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet.

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

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

Die Auswertung der Symptom- und Funktionsskalen bzw. des Allgemeinen Gesundheitszustands des EORTC QLQ-C30 erfolgt unter Verwendung der validierten klinischen Relevanzschwelle, sogenannten MCID, von ≥10 Punkten anhand der ITT-Population. Die Auswertung des EQ-5D VAS erfolgt mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite (hier: 15 Punkte) gemäß den Vorgaben des IQWiG Methodenpapiers (26) und der Modulvorlage des G-BA (85). Dabei wird sowohl die Verbesserung als auch die Verschlechterung um den jeweiligen Schwellenwert betrachtet. Es

werden die Effektmaße OR, RR und RD jeweils mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert analog zu der oben beschriebenen Methodik für Ansprechen und MRD berechnet. Für die Analyse der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung um einen Wert größer oder gleich der MCID bzw. des Schwellenwerts wird das Hazard Ratio mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen 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, RR und RD jeweils mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert analog zu der oben beschriebenen Methodik für Ansprechen und MRD 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

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.

linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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

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

Der Metaanalyse liegen die randomisierten kontrollierten Studien ALCYONE und OCTANS zugrunde. Es handelt sich bei beiden Studien um multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studien im Parallelgruppendesign. Eine Metaanalyse stellt nach der AM-NutzenV die höchste Evidenzstufe dar. Sie kann zu neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen führen, da bei Homogenität der Studien durch Vergrößerung der Evidenzbasis nicht nur die Ergebnissicherheit zu der Fragestellung der Nutzenbewertung erhöht wird, sondern auch Effekte auf Endpunktebene verstärkt oder geschwächt werden können. Eine Metaanalyse ist grundsätzlich angezeigt, wenn die Studien bezüglich der Fragestellung, Studiendesign, Patientencharakteristika sowie statistischer Heterogenität (Homogenität der Effekte) ausreichend vergleichbar sind. Die Metaanalyse präsentiert zusätzliche Evidenz zur Bewertung der Kombination von Daratumumab mit Bortezomib, Melphalan und Prednison.

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.

Durchführbarkeit

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

Fragestellung

Untersuchen die beiden Studien ALCYONE und OCTANS die gleiche Fragestellung?

Gemäß der Fachinformation lautet die Zulassung (11, 21):

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

Gemäß Studienprotokollen (4, 7) untersuchen beide Studien die Kombination von Daratumumab mit Bortezomib, Melphalan und Prednison im Vergleich zu der Kombination aus Bortezomib, Melphalan und Prednison bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

In beiden Studien wird Daratumumab gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen. Somit untersuchen beide Studien die gleiche Fragestellung.

Studiendesign

Haben die Studien ALCYONE und OCTANS ähnliche Studiendesigns?

Dazu wird untersucht, inwieweit die beiden Studien hinsichtlich ihrer Studiendesigns oder Ein- und Ausschlusskriterien vergleichbar sind (26). Die Vergleichbarkeit der beiden Studien wird zunächst anhand der Darstellung der Charakterisierung der beiden Studien überprüft, siehe Abschnitt 4.3.1.2. Demnach ist zu erkennen, dass die Studiendesigns vergleichbar sind. Bei beiden Studien handelt es sich um randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase III-Studien im gleichen Anwendungsgebiet.

Bei der Studie OCTANS handelt es sich um eine Bridging-Studie zur Studie ALCYONE, die durchgeführt wird, um die Wirksamkeit und Sicherheit des D-VMP Regimes in einem Patientenkollektiv aus dem asiatisch-pazifischen Raum zu untersuchen (86). Eine Bridging-Studie ist definiert als eine Studie, die in einer neuen Region (z. B. Asien-Pazifik-Region) durchgeführt wird und zusätzliche Daten zu Pharmakodynamik, Wirksamkeit, Sicherheit oder Dosierungsschemata in dieser Region generiert, um bei hinreichender Ähnlichkeit anschließend eine Extrapolation beispielsweise globaler Daten (hier: Studie ALCYONE) auf diese Region zu ermöglichen (87). Die Studie OCTANS ist, anders als die Studie ALCYONE, im Verhältnis 2:1 randomisiert. In beiden Studien wird Daratumumab im Interventionsarm als Add-on zu VMP, das im Kontrollarm verwendet wird, eingesetzt. Die Dosierungsschemata für alle Komponenten der Kombinationen D-VMP und VMP sind in den beiden Studien identisch.

Ebenso sind die Endpunkte und deren Operationalisierung vergleichbar. Die Randomisierung in die Studie ALCYONE begann im Februar 2015, der finale Datenschnitt wurde im Mai 2023 durchgeführt. Für die Studie OCTANS startete die Randomisierung im Dezember 2017, die finale Analyse wurde im Dezember 2022 durchgeführt. Die Studienzeiträume überlappen sich über ca. 5 Jahre und werden daher als vergleichbar bewertet. Die Studie ALCYONE weist im Vergleich zur Studie OCTANS eine um 45,5 Monate längere mediane Nachbeobachtungszeit auf. Eine Vergleichbarkeit der Nachbeobachtungszeit zwischen den Studien ist somit nicht gegeben. In vergleichbaren Konstellationen wurden Unterschiede in der Nachbeobachtungszeit von IQWiG und G-BA jedoch nicht als Ausschlussgrund für eine metaanalytische Zusammenfassung herangezogen (88-90). Diese Vorgehensweise wird auf die vorliegende Nutzenbewertung übertragen.

Zur weiteren Überprüfung der Vergleichbarkeit der Studien werden die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft (siehe Abschnitt 4.2.2). Hier ist ersichtlich, dass bereits bei Einschluss der Studienteilnehmer in die jeweilige Studie auf Vergleichbarkeit geachtet wurde. Die beiden Studien ALCYONE und OCTANS haben bis auf die jeweilige Nachbeobachtungsdauer vergleichbare Studiendesigns sowie Ein- und Ausschlusskriterien.

Patientencharakteristika

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

Hierzu werden die Patientencharakteristika beider Studien miteinander verglichen. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 4-16 und Tabelle 4-17 aufgeführt. Jede Studie für sich ist in Bezug auf die Patientencharakteristika sehr homogen. Der Vergleich der beiden Studien untereinander zeigt, dass die Geschlechterverteilung Unterschiede aufweist. In der Studie OCTANS ist der Anteil der männlichen Patienten 13,2 Prozentpunkte höher als in der Studie ALCYONE. Ebenfalls sind die Patienten in der Studie OCTANS im Median zwei Jahre jünger als die Patienten in der Studie ALCYONE (ALCYONE 71,0 Jahre, OCTANS 69,0 Jahre). Der Unterschied ergibt sich vor allem aus dem höheren Anteil von Patienten ≥ 75 Jahren in der Studie ALCYONE (ALCYONE 29,9 %, OCTANS 15,0 %). Die Studie OCTANS wird im asiatisch-pazifischen Raum durchgeführt und schließt ausschließlich Patienten asiatischer Herkunft ein. Die Studie ALCYONE rekrutiert hingegen Patienten aus unterschiedlichen Regionen, der überwiegende Teil der Patienten ist kaukasischer Herkunft (85,1 %). Der Vergleich der beiden Studien zeigt außerdem, dass der Anteil von Patienten mit einem ECOG-PS von 2 (ALCYONE 24,6 %, OCTANS 17,3 %) und einem ISS-Stadium von III (ALCYONE 38,4 %, OCTANS 29,1 %) in der Studie ALCYONE höher ist. Der Anteil Patienten mit >10 lytischen Knochenläsionen (ALCYONE 36,4 %, OCTANS 47,7 %) und extramedullären Plasmazytomen (ALCYONE 5,1 %, OCTANS 12,7 %) ist in der Studie OCTANS jeweils höher. Zudem weisen Patienten in der Studie OCTANS anteilig öfter eine Hochrisiko-Zytogenetik auf (ALCYONE 15,9 %, OCTANS 21,9 %). Zusammenfassend weisen die beiden Studien ALCYONE und OCTANS über zahlreiche demographische und krankheitsspezifische Charakteristika hinweg eine zu Baseline hohe Übereinstimmung auf. Die oben beschriebenen Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen weisen darauf hin, dass die Patienten der

Studie OCTANS insgesamt zwar fitter sind, aber ein höherer Anteil der Gruppe der Hochrisiko-Patienten zuzuordnen ist als in der Studie ALCYONE.

Versorgungskontext

Aufgrund des ausschließlich asiatisch-pazifischen Patientenkollektivs in der Studie OCTANS, ist es nicht auszuschließen, dass sich Unterschiede auf Basis des Versorgungskontextes zwischen den beiden Studien ergeben. Hinweise hierauf ergeben sich insbesondere bezüglich der Einschätzung der ASCT Nichteignung. Es ist nicht auszuschließen das Patienten der Studie OCTANS nach Maßstäben des deutschen Versorgungskontextes als ASCT geeignet eingeschätzt worden wären (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.2).

Folgetherapien

Zur Beurteilung der Vergleichbarkeit der beiden Studien ALCYONE und OCTANS ist außerdem relevant, welche Folgetherapien die Patienten erhalten haben, nachdem eine Krankheitsprogression unter D-VMP oder VMP dokumentiert wird. Dazu werden sowohl die einzelnen Wirkstoffe, die im Rahmen jeglicher Folgetherapien verabreicht werden, als auch die Wirkstoffkombinationen in der ersten Folgetherapie betrachtet. Die Anzahl der Patienten mit Folgetherapien sowie die am häufigsten verabreichten Wirkstoffe je Studie sind in Abschnitt 4.3.1.2.1.3 beschrieben.

Daraus geht hervor, dass die Folgetherapien in den beiden Studien ALCYONE und OCTANS hinsichtlich der am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe grundsätzlich vergleichbar sind. Unterschiede zwischen den Studien zeigen sich vor allem im Einsatz von Carfilzomib (ALCYONE 40,7 %; OCTANS 14,14 %) und Daratumumab (ALCYONE 26,7 %; OCTANS 12,12 %). Beide Wirkstoffe werden bei Patienten der Studie OCTANS deutlich seltener in einer Folgetherapie verwendet als in der Studie ALCYONE. Dies kann verschiedene Ursachen haben. Zum einen kann die Wahl der Folgetherapie vom jeweiligen Versorgungskontext und damit einhergehend beispielweise von der Verfügbarkeit bestimmter Wirkstoffe abhängen. Eine weitere mögliche Begründung ist die deutlich längere Nachbeobachtungszeit der Studie ALCYONE. Im Vergleich zur Studie OCTANS, erhält in der Studie ALCYONE ein etwas höherer Anteil der Patienten (ALCYONE 56,1 %; OCTANS 46,0 %) bereits eine Folgetherapie (83, 84). Aus den Daten ist außerdem ersichtlich, dass, aufgrund der deutlich längeren Nachbeobachtungszeit der Studie ALCYONE, ein höherer Anteil an Patienten bereits mehr als eine Folgetherapie erhalten hat (15, 66). Somit erhöht sich die Anzahl, aber auch der Anteil der eingesetzten Einzelwirkstoffe, sofern nicht nach Therapielinien differenziert wird. Ein detaillierter Vergleich der Anteile der eingesetzten Einzelwirkstoffe zwischen den beiden Studien ist daher nur bedingt interpretierbar. Daher werden im nächsten Schritt die Wirkstoffkombinationen in der ersten Folgetherapie betrachtet.

In der Studie ALCYONE wird in der ersten Folgetherapie am häufigsten eine Kombination aus Lenalidomid und Dexamethason (Rd) eingesetzt. Weitere häufig eingesetzte Wirkstoffkombinationen sind Carfilzomib mit Lenalidomid und Dexamethason (KRd), Thalidomid mit Cyclophosphamid und Dexamethason (TCd) sowie Ixazomib mit Lenalidomid und Dexamethason (IxaRd). Weiterhin kommen Lenalidomid als Monotherapie und eine Kombination aus Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd) regelmäßig zum Einsatz.

In der Studie OCTANS wird in der ersten Folgetherapie am häufigsten Ixazomib (einschließlich Ixazomib Citrat) in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (IxaRd) eingesetzt. Insbesondere bei Patienten aus dem D-VMP-Arm, kommt außerdem Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd) häufig zum Einsatz. Weitere häufig eingesetzte Wirkstoffkombinationen sind Carfilzomib mit Lenalidomid und Dexamethason (KRd) und eine Kombination aus Lenalidomid und Dexamethason (Rd). Weiterhin kommen Lenalidomid als Monotherapie und eine Kombination aus Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd) regelmäßig zum Einsatz.

Zusammenfassend sind die eingesetzten Wirkstoffe und insbesondere die Kombinationen in der ersten Folgetherapie hinsichtlich der Wirkstoffklassen und Therapieintensität weitgehend vergleichbar, auch wenn teilweise Unterschiede in den konkreten Kombinationen bestehen. Bezüglich des Vergleichs zwischen den Studie ALCYONE und OCTANS ist somit nicht davon auszugehen, dass die Folgetherapien zu wesentlichen Unterschieden in den Ergebnissen führen. Die Studien werden in diesem Aspekt als für eine metaanalytische Zusammenfassung geeignet eingeschätzt.

Fazit zur Durchführbarkeit

Die Studien ALCYONE und OCTANS untersuchen die gleiche Fragestellung und sind vom Studiendesign sowie der Patientencharakteristik sehr ähnlich. Aufgrund der Unsicherheit bezüglich der ASCT Nichteignung der Studienpopulation der Studie OCTANS und der damit verbundenen fraglichen Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird die Studie zwar vollständig dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Aufgrund der ansonsten jedoch überwiegenden Übereinstimmungen der beiden Studien wird eine metaanalytische Zusammenfassung (vorbehaltlich der Prüfung statistischer Heterogenität auf Endpunktebene) durchgeführt und ergänzend Anhang 4-K dargestellt. Folgend werden die statistischen Methoden zur Berechnung der Metaanalyse sowie die zu analysierenden Endpunkte dargestellt.

Modell zur Berechnung der Metaanalyse

Prinzipiell werden Modelle mit festen und mit zufälligen Effekten eingesetzt. Im Fall sehr weniger Studien ($n < 5$) kann eine auf einem Modell mit zufälligen Effekten basierende Metaanalyse zu einem sehr breiten Konfidenzintervall führen, sodass eventuell keine Aussage über die Evidenzlage möglich ist. Es wird daher vonseiten des IQWiG empfohlen, ein Modell mit festen Effekten zugrunde zu legen. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Bei dem Modell mit festen Effekten wird die Methode der Inverse der Varianz angewendet. Gemäß IQWiG-

Methodenpapier (26) erfolgt die Darstellung einer Metaanalyse in Form von Forest Plots, in denen die Effektschätzer der einzelnen Studien und des Gesamteffekts inklusive der Konfidenzintervalle aufgeführt sind. Für die Berechnungen wurde R in der Version 4.3.1 mit dem Paket meta in der Version 6.5-0 verwendet. Eine vollständige Darstellung der Metaanalyse (Hauptanalysen) findet sich in Anhang 4-K.

Endpunkte

Folgende Endpunkte werden metaanalytisch zusammengefasst:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)
- Morbidität
 - Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS
 - Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
- Verträglichkeit

Statistische Heterogenität

Sind die Ergebnisse der Studien ALCYONE und OCTANS heterogen?

Hierzu wird die metaanalytische Zusammenfassung der berichteten Endpunkte hinsichtlich der p-Werte des Heterogenitätstests untersucht. Die Ergebnisse der Heterogenitätstests werden in den Forest Plots zur Metaanalyse wiedergegeben.

Für das Ausmaß der Heterogenität wird das I^2 -Maß herangezogen. Dabei wird gemäß IQWiG-Methodenpapier (26) folgende Kategorisierung für die Heterogenität vorgenommen:

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

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

Subgruppenanalysen

Da die Metaanalyse nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen wird, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

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.

Sensitivitätsanalyse zum Gesamtüberleben

Bei dem vorliegenden Dossier handelt es sich um eine erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf. Die initiale Nutzenbewertung beruhte auf den Auswertungen des Datenschnittes vom 12. Juni 2018 der Studie ALCYONE für das gegenständliche Anwendungsgebiet (91). Zum Zeitpunkt der initialen Nutzenbewertung war der finale Datenschnitt bei Eintreten von 330 Ereignissen zum Endpunkt Gesamtüberleben oder 5 Jahre, nachdem der letzte Patient randomisiert worden ist, geplant (14). Auf dieser Basis wurde eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. März 2022 ausgesprochen (1). Bei dem finalen Datenschnitt handelt es sich um eine ereignisgesteuerte Analyse, daher ist die Verfügbarkeit der finalen Ergebnisse abhängig von den eingetretenen Ereignissen.

Mit dem Protokoll-Amendment 8 vom 2. Juni 2021 wurde die für den finalen Datenschnitt benötigten Ereignisse im Endpunkt Gesamtüberleben von 330 auf 382 Ereignisse zum Endpunkt Gesamtüberleben angehoben, unabhängig weiterer zeitlicher Einschränkungen (4). Aus diesem Grund wurde die Beendigung der Studie 5 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten nicht mehr vorgesehen. Die Erhöhung der Ereigniszahl für die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben wurde für das Erreichen der Mediane in beiden Behandlungsarmen kalkuliert. Auf Grundlage vorheriger Datenschnitte wurde das mediane Gesamtüberleben des D-VMP-Arms auf etwa 85-90 Monate geschätzt, unter der Annahme eines medianen Gesamtüberlebens im VMP-Arm von etwa 53-55 Monaten. Auf Basis dieser Schätzungen sind ca. 382 Ereignisse erforderlich, um das mediane Gesamtüberleben für den D-VMP-Arm zu erreichen.

Infolgedessen beantragte Janssen am 27. September 2021 eine Verschiebung der Frist zur Neubewertung (5). Im Beschluss vom 2. Dezember 2021 beauftragte der G-BA eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse. Diese soll für den Endpunkt Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des

Erreichens der initial geplanten finalen Analyse zum Gesamtüberleben erfolgen, mit Zensierung aller Patientinnen und Patienten nach Eintreten von 330 Ereignissen. Im Beschluss des G-BA vom 19. Januar 2023 zu einem erneuten Antrag auf Fristverlängerung (Antrag vom 01. Dezember 2022) wurde die Beauftragung zur Sensitivitätsanalyse wiederholt (6, 92).

Eine entsprechende Sensitivitätsanalyse wird durchgeführt und die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt. Die Analyse erfolgt analog zur verwendeten statistischen Methodik für die finale Analyse des Gesamtüberlebens wie in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben.

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

Die Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6 zeigen alle durchgeführten Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte für die Studien ALCYONE und OCTANS.

Tabelle 4-5: Subgruppen für die Studie ALCYONE

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Endpunkte <i>Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>	Endpunkte <i>Verträglichkeit</i>
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> männlich weiblich 	x	x
Alter	<ul style="list-style-type: none"> <75 Jahre ≥75 Jahre 	x	e)
	<ul style="list-style-type: none"> <65 Jahre 65 bis <75 Jahre ≥75 Jahre 	e)	x
Ethnie	<ul style="list-style-type: none"> weiß andere 	x	x
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
Region	<ul style="list-style-type: none"> Europa andere 	x	x
ISS-Stadium	<ul style="list-style-type: none"> I II III 	x	e)
Myelomtyp	<ul style="list-style-type: none"> IgG kein IgG 	x	e)
Zytogenetisches Risiko	<ul style="list-style-type: none"> Hochrisiko^b 	x	e)

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Endpunkte <i>Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>	Endpunkte <i>Verträglichkeit</i>
	<ul style="list-style-type: none"> Standardrisiko 		
ECOG-PS	<ul style="list-style-type: none"> 0 1-2 	x	e)
EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert)	<ul style="list-style-type: none"> EMA-Population ^c Nicht EMA-Population ^d 	x	x
<p>a: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin \leqULN und AST $>$ULN oder ULN $<$ Gesamtbilirubin \leq1,5xULN), moderat (1,5xULN $<$ Gesamtbilirubin \leq3xULN), schwer (Gesamtbilirubin $>$3xULN).</p> <p>b: Zur Hochrisikogruppe zählen Patienten mit einer zytogenetischen Anomalität (del17p, t(4;14), t(14;16)) zu Baseline.</p> <p>c: Patienten $<$65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, \geq70 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 aufgeführt (15).</p> <p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); min: Minute; ml: Milliliter; MM: Multiples Myelom; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); ULN: Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal).</p> <p>Quelle: Statistischer Analyseplan MMY3007 (93).</p>			

Tabelle 4-6: Subgruppen für die Studie OCTANS

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Endpunkte <i>Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität</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 \geq75 Jahre 	x	e)
	<ul style="list-style-type: none"> $<$65 Jahre 65 bis $<$75 Jahre \geq75 Jahre 	f)	g)

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Endpunkte <i>Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>	Endpunkte <i>Verträglichkeit</i>
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 	f)	g)
Leberfunktion	<ul style="list-style-type: none"> • normal • beeinträchtigt ^a 	x	x
ISS-Stadium	<ul style="list-style-type: none"> • I • II • III 	x	x
Myelomtyp	<ul style="list-style-type: none"> • IgG • kein IgG 	x	x
Zytogenetisches Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • Hochrisiko ^b • Standardrisiko 	x	x
ECOG-PS	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1-2 	x	x
EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert)	<ul style="list-style-type: none"> • EMA-Population ^c • Nicht EMA-Population ^d 	x	x

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Endpunkte <i>Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>	Endpunkte <i>Verträglichkeit</i>
<p>a: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin \leqULN und AST $>$ULN oder ULN<Gesamtbilirubin \leq1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin\leq3xULN), schwer (Gesamtbilirubin $>$3xULN).</p> <p>b: Zur Hochrisikogruppe zählen Patienten mit einer zytogenetischen Anomalität (del17p, t(4;14), t(14;16)) zu Baseline.</p> <p>c: Patienten $<$65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, \geq70 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 werden im Dossier als Subgruppenanalysen herangezogen, da die präspezifizierten Subgruppenkategorien nicht mindestens 10 Patienten umfassen.</p> <p>f: Diese Subgruppen sind präspezifiziert, jedoch nicht für diesen Endpunkt. Die resultierenden Subgruppen umfassen nicht mindestens 10 Patienten. Die Subgruppenanalysen sind dennoch durchgeführt und in den Janssen Zusatzanalysen aufgeführt (66).</p> <p>g: Diese Subgruppen sind präspezifiziert, jedoch umfassen die resultierenden Subgruppen nicht mindestens 10 Patienten. Die Subgruppenanalysen sind dennoch durchgeführt und in den Janssen Zusatzanalysen aufgeführt (66).</p> <p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); min: Minute; ml: Milliliter; MM: Multiples Myelom; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); ULN: Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal).</p> <p>Statistischer Analyseplan MMY3011 (94).</p>			

Für die Studien ALCYONE und OCTANS sind umfangreiche Subgruppenanalysen in den statistischen Analyseplänen präspezifiziert. Eine Präspezifizierung besteht jedoch für einige Subgruppenanalysen nur für einzelne Endpunkte der Studien ALCYONE und OCTANS und nicht für alle in 4.3.1.3.1 dargestellten Endpunkte. Der Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6 sind die durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studien ALCYONE und OCTANS zu entnehmen.

Für die Subgruppen *Alter* und *Nierenfunktion* sind in den Studien ALCYONE und OCTANS für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität jeweils unterschiedliche Subgruppenkategorien präspezifiziert gegenüber den Endpunkten zur Verträglichkeit. Für die Subgruppe *Alter* sind für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zwei Subgruppen präspezifiziert ($<$ 75 Jahre, \geq 75 Jahre) während für die Endpunkte der Verträglichkeit drei Subgruppen präspezifiziert sind ($<$ 65 Jahre, 65 bis $<$ 75 Jahre, \geq 75 Jahre). Für die Subgruppe *Nierenfunktion* sind für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zwei Subgruppen präspezifiziert ($>$ 60 ml/min, \leq 60 ml/min) während für die Endpunkte der Verträglichkeit vier Subgruppen präspezifiziert sind ($<$ 30 ml/min, 30 bis $<$ 60 ml/min, 60 bis $<$ 90 ml/min, \geq 90 ml/min).

Die Subgruppenanalysen werden für die Subgruppen *Nierenfunktion* und *Alter* unabhängig der Präspezifizierung für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl mit 2 als auch mit 4 bzw. 3 Kategorien durchgeführt. Im Folgenden wird erläutert, welche Auswertungen präsentiert werden und welche Analysen ergänzend im Zusatzanalysendokument dargestellt werden (15, 66). Für die Studie ALCYONE umfassen die resultierenden Subgruppen für *Nierenfunktion* für die Subgruppendefinition mit 4 Kategorien nicht mindestens 10 Patienten und muss daher gemäß Modulvorlage nicht dargestellt werden (85). Daher sind für die Studie ALCYONE die Subgruppenanalysen der Subgruppe *Nierenfunktion* mit 4 Kategorien nur ergänzend im Zusatzanalysendokument (15) enthalten. Für die Subgruppen *Nierenfunktion* werden die Subgruppenanalysen mit zwei Kategorien für alle Endpunkte im vorliegenden Modul 4 dargestellt. Für die Subgruppe *Alter* werden die jeweils laut statistischen Analyseplan präspezifizierten Subgruppenanalysen dargestellt (93). Somit werden für die Endpunkte Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität die Subgruppenanalysen mit zwei Subgruppenkategorien (<75 Jahre, ≥75 Jahre) sowie für die Endpunkte der Verträglichkeit die Subgruppenanalysen mit drei Subgruppenkategorien (<65 Jahre, 65 bis <75 Jahre, ≥75 Jahre) dargestellt.

Für die Studie OCTANS umfassen die resultierenden Subgruppen für *Alter* und *Nierenfunktion* für die Subgruppendefinition mit jeweils der höheren Anzahl an Subgruppenkategorien nicht mindestens 10 Patienten und müssen daher gemäß Modulvorlage nicht dargestellt werden (15). Daher sind für Studie OCTANS für die Subgruppenanalysen der Subgruppen *Alter* mit drei Kategorien und *Nierenfunktion* mit 4 Kategorien Subgruppenanalysen nur ergänzend im Zusatzanalysendokument (15) enthalten. Für beide Subgruppen werden die Subgruppenanalysen mit zwei Kategorien für alle Endpunkte dargestellt.

Die EMA fordert in ihrem Bewertungsbericht zur Zulassungserweiterung die Bildung einer Subgruppe in Hinblick auf die Nichteignung zur Stammzelltransplantation (95), um die Eignung der gesamten Studienpopulation für das angestrebte Anwendungsgebiet einschätzen zu können. Es wird entsprechend der EMA-Definition zur „ASCT-Nichteignung“ die folgende Subgruppe gebildet:

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

Alle Subgruppen und ihre Trennpunkte sind sowohl für die Wirksamkeits- und die Sicherheitspunkte festgelegt. Die Trennpunkte aller Subgruppen entsprechen allgemein gebräuchlichen Abgrenzungen oder gebräuchlichen Einteilungen im Anwendungsgebiet und sind sinnvoll, da so merkmalspezifische Unterschiede erkannt werden könnten.

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 Studien ALCYONE und OCTANS der Tabelle 4-4 zu entnehmen. In diesem Dossier werden die in der Tabelle 4-4 aufgeführten Subgruppenanalysen dargestellt (93, 94).

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

Die Berechnung der Effektschätzer erfolgt für die Subgruppen mit Ausnahme der Stratifizierung analog zu den in Abschnitt 4.2.5.2.4 erläuterten Methoden für die Hauptanalysen. Um dem Umstand der geringen Fallzahlen Rechnung zu tragen, werden alle Subgruppenanalysen unstratifiziert durchgeführt, auch bei denjenigen Endpunkten, bei denen die Hauptanalyse stratifiziert ausgewertet wird.

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

Für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *PFS*, *Zeit bis zur Krankheitsprogression*, *Zeit bis zum ersten Ansprechen* ($\geq PR$, $\geq CR$, $\geq VGPR$), *Dauer des Ansprechens* ($\geq PR$, $\geq VGPR$), *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. Im Ergebnisteil wird als Interaktions-p-Wert der p-Wert des Interaktionsterms basierend auf einem type III sums of squares-Test angegeben.

Für die Endpunkte *Langzeitremission*, *Ansprechraten* und *MRD-Negativität* 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.

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 (26) 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 Interaktion vorliegt, wird keine nach Subgruppenkategorie getrennte Analyse präsentiert, diese sind jedoch in den von Janssen durchgeführten Zusatzanalysen enthalten (15, 66) und in Anhang 4-I dargestellt.

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

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

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.

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}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

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.

- *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.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ALCYONE (54767414MMY3007, NCT02195479)	ja	ja	laufend (finaler Datenschnitt erfolgt)	ereignisgesteuert Datenschnitte: 1. Datenschnitt: 12.06.2017 2. Datenschnitt: 12.10.2017 3. Datenschnitt: 12.06.2018 4. Datenschnitt: 24.06.2019 Finaler Datenschnitt: 31.05.2023	Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison (D-VMP) vs. Bortezomib-Melphalan-Prednison (VMP)
OCTANS (54767414MMY3011, NCT03217812)	ja ^a	ja	laufend (finaler Datenschnitt erfolgt)	ereignisgesteuert Datenschnitte: 1. Datenschnitt: 02.07.2020 2. Datenschnitt: 16.07.2021 Finaler Datenschnitt: 23.12.2022	Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison (D-VMP) vs. Bortezomib-Melphalan-Prednison (VMP)
<p>a: Die Studie OCTANS wurde im Zulassungsprozess der National Medical Products Administration (NMPA) zur Zulassung von D-VMP in China vorgelegt. Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison; vs.: versus</p>					

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

Die Angaben in der Tabelle 4-7 haben den Stand 26.09.2023

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

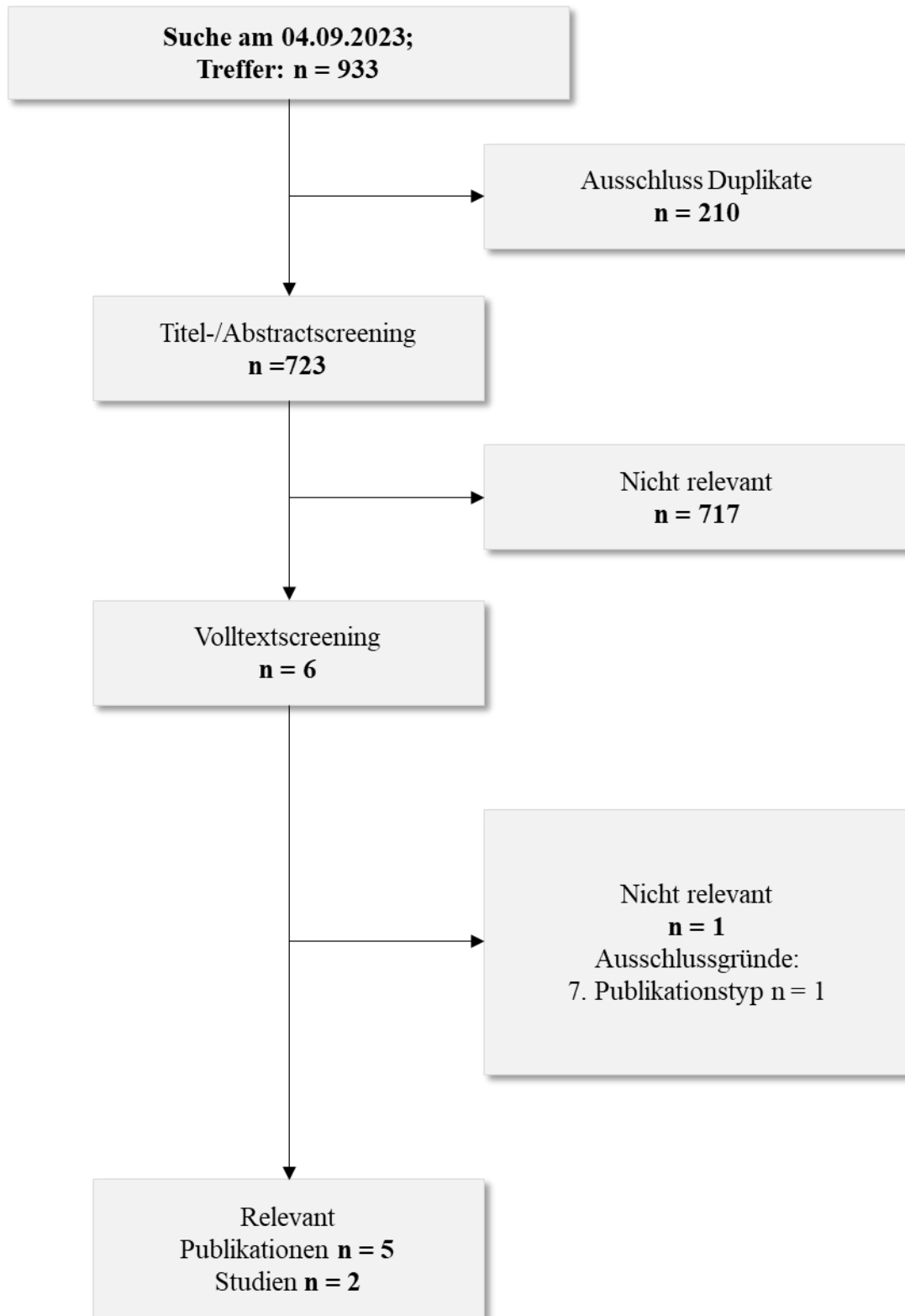


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Daratumumab wird wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials mithilfe der Suchoberfläche Ovid® durchgeführt (Suchzeitpunkt: 04.09.2023). Im ersten Schritt erfolgt eine Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Daratumumab in der Indikation Multiples Myelom, die zum Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von insgesamt 933 Publikationen ergibt. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 210) werden in einem zweiten Schritt die verbleibenden 723 Publikationen hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien selektiert (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2).

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract werden 717 Publikationen für die Bewertung im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 6 Publikationen wird im Anschluss der Volltext hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.2 in Tabelle 4-2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entsprechen 5 der im Volltext gesichteten Publikation den vorgegebenen Anforderungen. Eine im Volltext gesichtete Publikation wird ausgeschlossen. Die Dokumentation der ausgeschlossenen Publikationen erfolgt im Anhang 4-C. Die bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien gemäß der Fragestellung ergibt 5 relevante Publikationen (96-100), die sich auf die klinischen Studien ALCYONE und OCTANS beziehen (Abbildung 4-1).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ALCYONE (54767414 MMY3007, NCT021954 79)	Clinicaltrials.gov (101) ICTRP (102) EU-CTR (103) AMIS (104)	ja	ja	Laufend (finaler Datenschnitt erfolgt)
OCTANS (54767414 MMY3011, NCT032178 12)	Clinicaltrials.gov (105) ICTRP (106)	ja	ja	Laufend (finaler Datenschnitt erfolgt)

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
Abkürzungen: EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-9 haben den Stand vom 12.09.2023.

Im Clinical Trials Information System der EMA (CTIS) wurde kein relevanter Suchtreffer identifiziert.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
ALCYONE (54767414 MMY3007, NCT02195479)	Dossier, Modul 1 (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403) (107) Dossier, Modul 3 (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403) (108) Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403) (91) Beschluss (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403) (2, 109) Tragende Gründe (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403) (92) IQWiG Nutzenbewertung (A18-66) (110, 111) Dossier, Modul 1 (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-521) (112) Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-521) (113) Beschluss (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-521) (114) Tragende Gründe (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-521) (115) IQWiG Nutzenbewertung (A20-14) (116, 117) Dossier, Modul 1 (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-522) (118) Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-522) (119) Beschluss (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-522) (120)	Ja	Ja	Ja

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 / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
	Tragende Gründe (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-522) (57) IQWiG Nutzenbewertung (A20-15) (121, 122)			
<p>a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.</p>				

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

Stand der Information: 18.09.2023

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
ALCYONE (54767414M MY3007, NCT02195479)	ja	ja	nein	ja (13, 83, 123, 124)	ja (101-104)	Ja (2, 57, 91, 92, 99, 107-122)
OCTANS (54767414M MY3011, NCT03217812)	ja	ja	nein	ja (84, 86, 125)	ja (105, 106)	ja (96)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>Abkürzungen: G-BA: gemeinsamer Bundesausschuss.</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 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ALCYONE (54767414M MY3007, NCT02195479)	RCT, offen, zweiarmig, parallel, aktiv-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene Studienteilnehmer mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation nicht geeignet sind (<65 Jahre bei Vorhandensein von bedeutenden Komorbiditäten, ≥65 Jahre)	D-VMP: N=350 VMP: N=356	Screeningphase: Bis zu 21 Tagen vor Randomisierung Behandlungsphase: Ereignisgesteuert (Behandlung bis Krankheitsprogression oder Studienabbruch) Mediane Behandlungsdauer: 1. <i>Datenschnitt:</i> D VMP-Arm: 14,74 Monate VMP-Arm: 11,99 Monate 2. <i>Datenschnitt:</i> D VMP-Arm: 18,20 Monate VMP-Arm: 11,99 Monate 3. <i>Datenschnitt:</i> D-VMP-Arm: 25,22 Monate VMP-Arm: 11,99 Monate 4. <i>Datenschnitt:</i> D-VMP-Arm: 33,02 Monate VMP-Arm: 11,99 Monate <i>Finaler Datenschnitt:</i> D-VMP-Arm: 33,02 Monate VMP-Arm: 11,99 Monate Mediane Nachbeobachtungsdauer:	Studienorte (Anzahl der Zentren in Klammern): Argentinien (3) Australien (6) Belgien (6) Brasilien (6) Bulgarien (7) Deutschland (2) Georgien (3) Griechenland (5), Großbritannien (8) Italien (12) Japan (17) Korea (7) Kroatien (2) Mazedonien (3) Polen (10) Portugal (2) Rumänien (4), Russland (10) Serbien (4), Spanien (18) Tschechien (5) Türkei (7) Ukraine (7) Ungarn (5)	Primärer Endpunkt: • PFS Sekundäre Endpunkte: • Gesamtansprechrate ORR (≥PR) • Anteil der Studienteilnehmer mit VGPR oder besser • Anteil der Studienteilnehmer mit CR oder besser • Anteil der Studienteilnehmer mit sCR • Anteil der Studienteilnehmer mit MRD-Negativität • Gesamtüberleben • PFS2 • Zeit bis zur Krankheitsprogression

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind /einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
				<p>dauer:</p> <p><i>1. Datenschnitt:</i> D-VMP-Arm: 16,89 Monate VMP-Arm: 16,23 Monate Gesamt: 16,49 Monate</p> <p><i>2. Datenschnitt:</i> D-VMP-Arm: 20,37 Monate VMP-Arm: 20,01 Monate Gesamt: 20,14 Monate</p> <p><i>3. Datenschnitt:</i> D-VMP-Arm: 27,96 Monate VMP-Arm: 27,43 Monate Gesamt: 27,79 Monate</p> <p><i>4. Datenschnitt:</i> D-VMP-Arm: 40,28 Monate VMP-Arm: 39,62 Monate Gesamt: 40,08 Monate</p> <p><i>Finaler Datenschnitt:</i> Gesamtüberleben (ITT-Population): D-VMP-Arm: 87,03 Monate VMP-Arm: 85,88 Monate Gesamt: 86,73 Monate</p> <p>PRO-Endpunkt EQ-5D (ITT-Population): D-VMP-Arm: 33,87 Monate VMP-Arm: 18,94 Monate</p>	<p>USA (3)</p> <p>Zeitraum: Studienaufnahme: 09.02.2015 Laufende Studie (Rekrutierung beendet), Finaler Datenschnitt erfolgt</p> <p>Datenschnitte:</p> <p><i>1. Datenschnitt</i> (2. Interimsanalyse): 12.06.2017</p> <p><i>2. Datenschnitt</i> (120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt): 12.10.2017</p> <p><i>3. Datenschnitt</i> (1 Jahr nach dem 1. Datenschnitt): 12.06.2018</p> <p><i>4. Datenschnitt</i> (2 Jahre nach dem 1. Datenschnitt)</p>	<p>on</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum (ersten) Ansprechenden • Dauer des Ansprechens • Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie • Patientenberichtete Endpunkte: EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L • Sicherheit und Verträglichkeit von Daratumumab in der Kombination mit VMP <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorhersagekraft von Biomarkern auf Ansprechenden und Therapieresistenz

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind /einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
				Gesamt: 23,88 Monate PRO-Endpunkt EORTC (ITT-Population): D-VMP-Arm: 33,87 Monate VMP-Arm: 18,89 Monate Gesamt: 23,82 Monate Sicherheitsendpunkte (Safety-Population): D-VMP-Arm: 33,97 Monate VMP-Arm: 12,94 Monate Gesamt: 13,12 Monate	tt) 24.06.2019 <i>Finaler Datenschnitt</i> tt (6 Jahre nach dem ersten Datenschnitt) tt) 31.05.2023	<ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Beständigkeit von MRD-Negativität
OCTANS (54767414M MY3011, NCT03217812	RCT, offen, zweiarmig, parallel, aktiv-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene Studienteilnehmer aus dem Asien-Pazifik-Raum mit neu diagnostizierten Multiplen Myelom, die für eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	D-VMP: N=146 VMP: N=74	Screeningphase: Bis zu 21 Tagen vor Randomisierung Behandlungsphase: Die 1. Dosis wird innerhalb von 72 Stunden nach Randomisierung gegeben. Die primäre Analyse erfolgt 6 Monate nachdem der letzte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat. Die Behandlung erfolgt bis Krankheitsprogression oder Studienabbruch. Die Studie endet maximal 3 Jahre nachdem der letzte	Studienorte (Anzahl der Zentren in Klammern): China (26), Hong Kong (1), Südkorea (7), Malaysia (2), Taiwan (3) Studienzeitraum: Studienaufnahme: 11.12.2017 (erster Patient hat Einverständniserklärung unterschrieben)	Primäres Zielkriterium: • Anteil der Patienten mit einem sehr guten partiellen Ansprechen (very good partial response, VGPR) oder besser Sekundäre Zielkriterien: • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie • Gesamtanspr

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
		(<65 Jahre bei Vorhandensein von bedeutenden Komorbiditäten, ≥65 Jahre)		<p>Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat.</p> <p>Mediane Behandlungsdauer:</p> <p>1. <i>Datenschnitt:</i> D VMP-Arm: 11,0 Monate VMP-Arm: 9,9 Monate</p> <p>2. <i>Datenschnitt:</i> Informationen liegen nicht vor</p> <p><i>Finaler Datenschnitt:</i> D VMP-Arm: 33,8 Monate VMP-Arm: 12 Monate</p> <p>Mediane Nachbeobachtungsdauer:</p> <p>1. <i>Datenschnitt (ITT-Population):</i> D VMP-Arm: 12,48 Monate (0,1; 29,3) VMP-Arm: 11,89 Monate (0,0; 29,3+) Gesamt: 12,25 Monate (0,0; 29,3)</p> <p>2. <i>Datenschnitt (ITT-Population):</i> Informationen liegen nicht vor</p> <p><i>Finaler Datenschnitt:</i> Gesamtüberleben (ITT-Population): D-VMP-Arm: 41,3 Monate VMP-Arm:</p>	<p>ben) Laufende Studie (Rekrutierung beendet), Finaler Datenschnitt erfolgt</p> <p>Datenschnitte:</p> <p>1. <i>Datenschnitt</i> (primäre Analyse): 02.07.2020</p> <p>2. <i>Datenschnitt</i> (s.c.-Sicherheitsdatenschnitt): 16.07.2021</p> <p><i>Finaler Datenschnitt:</i> 23.12.2022</p>	<p>echrate</p> <ul style="list-style-type: none"> •Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen (complete response, CR) •Anteil der Patienten mit stringentem komplettem Ansprechen (stringent complete response, sCR) •Zeit bis zum (ersten) Ansprechen •Dauer des Ansprechens •Gesamtüberleben •Zeit bis zur Krankheitsprogression •Zeit bis zum Erreichen eines sehr guten partiellen Ansprechens (VGPR) oder besser •Dauer des sehr guten partiellen (VGPR) oder besseren Ansprechens •Patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ C30, EQ

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind /einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
				<p>40,74 Monate Gesamt: 41,2 Monate PRO-Endpunkt EQ-5D (ITT-Population): D-VMP-Arm: 31,72 Monate VMP-Arm: 13,83 Monate Gesamt: 23,57 Monate PRO-Endpunkt EORTC (ITT-Population): D-VMP-Arm: 31,72 Monate VMP-Arm: 13,83 Monate Gesamt: 23,57 Monate Sicherheitsendpunkte (Safety-Population): D-VMP-Arm: 34,73 Monate VMP-Arm: 12,95 Monate Gesamt: 17,12 Monate</p>		<p>5D 5L) •Immunogenität von Daratumumab •Sicherheit und Verträglichkeit von Daratumumab in der Kombination mit VMP •Klinische Wirksamkeit von Daratumumab in Kombination mit VMP in Hochrisikogruppen Explorative Zielkriterien: •Pharmakokinetik •Anteil der Patienten mit minimaler Resterkrankung (minimal residual disease, (MRD)-Negativität) •Die Beurteilung der Beständigkeit von MRD-Negativität •Patientenpräferenzen bezüglich der Darreichungsform</p>

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind /einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<p>Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison, EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; etc. et cetera; ggf.: gegebenenfalls; ITT: Intention to treat; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (hier ITT); ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PFS2: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival) nach der nächsten Therapielinie; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); USA: United States of America; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison; z. B.: zum Beispiel.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66), Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15), Studienbericht MMY3007 (12, 13, 83), Studienbericht MMY3011 (84, 86, 125).</p>						

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

Studie	Interventionsarm	Kontrollarm	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
ALCYONE (54767414MMY3007, NCT02195479)	<p>D-VMP-Arm:</p> <p><u>Daratumumab:</u> Zyklus 1 (Länge: 42 Tage): 16 mg/kg KG i.v. oder 1.800 mg s.c. Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36</p> <p>Zyklus 2-9 (Länge: 42 Tage): 16 mg/kg KG i.v. oder 1.800 mg s.c. Tag 1, 22</p> <p>ab Zyklus 10 (Länge: 28 Tage): 16 mg/kg KG i.v. oder 1800 mg s.c. Tag 1 +</p> <p><u>Bortezomib:</u> Zyklus 1 (Länge: 42 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32</p> <p>Zyklus 2-9 (Länge: 42 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 8, 22, 29 +</p> <p><u>Melphalan:</u> Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage): 9 mg/m² KOF p.o. Tag 1, 2, 3, 4 +</p> <p><u>Prednison:</u> Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage): 60 mg/m² KOF p.o. Tag 1, 2, 3, 4</p>	<p>VMP-Arm:</p> <p><u>Bortezomib:</u> Zyklus 1 (Länge: 42 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32</p> <p>Zyklus 2-9 (Länge: 42 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 8, 22, 29 +</p> <p><u>Melphalan:</u> Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage): 9 mg/m² KOF p.o. Tag 1, 2, 3, 4 +</p> <p><u>Prednison:</u> Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage): 60 mg/m² KOF p.o. Tag 1,2, 3, 4</p>	<p>Prämedikation vor der Infusion von Daratumumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Paracetamol</u> <u>(Acetaminophen):</u> 650 bis 1.000 mg i.v. oder p.o. ca. 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion • <u>Antihistaminikum</u> <u>(Diphenhydramin</u> 25-50 mg i.v. oder p.o. oder ein Äquivalent eines H1- Blockers ca. 1 Stunde vor der Daratumumab- Infusion) • <u>Dexamethason</u> 20 mg i.v. oder p.o. ca. 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion. Substitutionen für Dexamethason sind erlaubt. An Tagen, an denen die Patienten die Dexamethason-Dosis in der Klinik erhalten, kann Prednison nicht zu Hause eingenommen werden • <u>Leukotrien-Rezeptor-</u> <u>Antagonist (optional)</u> an Tag 1 des 1. Zyklus: Montelukast 10 mg p.o. oder ein Äquivalent ca. 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion • Die orale Prämedikation kann am Tag der Daratumumab-Infusion außerhalb der Klinik eingenommen werden, vorausgesetzt die Gabe erfolgt 3 Stunden vor der Daratumumab-Infusion <p>Postmedikation nach der Infusion von Daratumumab: Für Patienten mit einem höheren Risiko für respiratorische Komplikationen (z. B. Patienten mit mildem Asthma oder COPD-Patienten mit FEV1 <80 %) soll folgende Postmedikation in Erwägung gezogen werden:</p>

			<ul style="list-style-type: none"> • Antihistaminikum (Diphenhydramin oder ein Äquivalent) • Leukotrien-Rezeptor-Antagonist (Montelukast oder ein Äquivalent) • Kurz wirkender 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 COPD-Patienten)
<p>OCTANS (54767414MMY3011, NCT03217812</p>	<p>D-VMP-Arm: <u>Daratumumab:</u> <i>Zyklus 1</i> (Länge: 42 Tage): 16 mg/kg KG i.v. Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36</p> <p><i>Zyklus 2-9</i> (Länge: 42 Tage): 16 mg/kg KG i.v. oder 1.800 mg s.c. Tag 1, 22</p> <p><i>ab Zyklus 10</i> (Länge: 28 Tage): 16 mg/kg KG i.v. oder 1.800 mg s.c. Tag 1 +</p> <p><u>Bortezomib:</u> <i>Zyklus 1</i> (Länge: 42 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32</p> <p><i>Zyklus 2-9</i> (Länge: 42 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 8, 22, 29 +</p> <p><u>Melphalan:</u> <i>Zyklus 1-9</i> (Länge: 42 Tage): 9 mg/m² KOF p.o.</p>	<p>VMP-Arm: <u>Bortezomib:</u> <i>Zyklus 1</i> (Länge: 42 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32</p> <p><i>Zyklus 2-9</i> (Länge: 42 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 8, 22, 29 +</p> <p><u>Melphalan:</u> <i>Zyklus 1-9</i> (Länge: 42 Tage): 9 mg/m² KOF p.o. Tag 1, 2, 3, 4 +</p> <p><u>Prednison:</u> <i>Zyklus 1-9</i> (Länge: 42 Tage): 60 mg/m² KOF p.o. Tag 1,2, 3, 4</p>	<p>Prämedikation vor der Infusion von Daratumumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol (Acetaminophen): • 650 bis 1.000 mg i.v. oder p. o. • Antihistaminikum (Diphenhydramin): 25-50 mg i.v. oder p. o. oder ein Äquivalent. • Dexamethason: 20 mg i.v. (präferiert) oder p. o. Substitutionen für Dexamethason sind erlaubt. An Tagen, an denen die Patienten die Dexamethason-Dosis in der Klinik erhalten, kann Prednison nicht zu Hause eingenommen werden. • Leukotrien-Rezeptor-Antagonist (optional): an Tag 1 des 1. Zyklus und kann im Ermessen des Prüfarztes bis zu 24 Stunden vorher verabreicht werden: Montelukast 10 mg p. o. oder ein Äquivalent • Die orale Prämedikation kann am Tag der Daratumumab-Infusion außerhalb der Klinik eingenommen werden, vorausgesetzt die Einnahme erfolgt innerhalb von 3

<p>Tag 1, 2, 3, 4 + <u>Prednison:</u> Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage): 60 mg/m² KOF p.o. Tag 1, 2, 3, 4</p>	<p>Stunden vor der Daratumumab-Infusion.</p> <p><i>Postmedikation nach der Infusion von Daratumumab:</i> Für Patienten mit einem höheren Risiko für respiratorische Komplikationen (z. B. Patienten mit mildem Asthma oder COPD-Patienten mit FEV1 <80 %) soll folgende Postmedikation in Erwägung gezogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antihistaminikum (Diphenhydramin oder ein Äquivalent) • Leukotrien-Rezeptor- Antagonist (Montelukast oder ein Äquivalent) • Kurz wirkender β2- adrenerger Rezeptor- Agonist wie Salbutamol • Kontrollmedikation für Lungenerkrankungen (z. B. zu inhalierende Kortikosteroide ± lang- wirkender β2-adrenerger Rezeptor-Agonist bei Asthma, lang-wirkende Bronchodilatoren wie Tiotropium oder Salmeterol ± zu inhalierende Kortikosteroide für COPD- Patienten)
<p>Abkürzungen: COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease); D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; FEV1: Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 second); i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; m²: Quadratmeter; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm; p.o.: per os; s.c.: subkutan (subcutaneous); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Studienprotokoll MMY3007 (4), Studienprotokoll MMY3011 (7).</p>	

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

ALCYONE (ITT-Population)			
Charakteristika	D-VMP	VMP	Gesamt
Demografische Charakteristika			
Alter			
N	350	356	706
Jahre MW (SD)	71,3 (6,66)	71,5 (5,82)	71,4 (6,25)
Median	71,0	71,0	71,0
Spannweite	(40; 93)	(50; 91)	(40; 93)
<65 Jahre n (%)	36 (10,3 %)	24 (6,7 %)	60 (8,5 %)
65-<75 Jahre n (%)	210 (60,0 %)	225 (63,2 %)	435 (61,6 %)
≥75 Jahre n (%)	104 (29,7 %)	107 (30,1 %)	211 (29,9 %)
Geschlecht			
N	350	356	706
Männlich n (%)	160 (45,7 %)	167 (46,9 %)	327 (46,3 %)
Weiblich n (%)	190 (54,3 %)	189 (53,1 %)	379 (53,7 %)
Ethnizität			
N	350	356	706
Spanisch oder lateinamerikanisch n (%)	24 (6,9 %)	16 (4,5 %)	40 (5,7 %)
Nicht spanisch oder lateinamerikanisch n (%)	320 (91,4 %)	332 (93,3 %)	652 (92,4 %)
Unbekannt n (%)	2 (0,6 %)	4 (1,1 %)	6 (0,8 %)
Nicht berichtet n (%)	4 (1,1 %)	4 (1,1 %)	8 (1,1 %)
Herkunft			
N	350	356	706
Weiß n (%)	297 (84,9 %)	304 (85,4 %)	601 (85,1 %)
Schwarz oder afroamerikanisch n (%)	3 (0,9 %)	3 (0,8 %)	6 (0,8 %)
Asiatisch n (%)	47 (13,5 %)	45 (12,6 %)	92 (13,0 %)
Amerik. Indianer oder Einwohner Alaskas n (%)	0	0	0
Native Hawaiianer oder Pazifikinsulaner n (%)	0	0	0
Andere n (%) ^a	1 (0,3 %)	3 (0,8 %)	4 (0,6 %)
Unbekannt n (%)	1 (0,3 %)	0	1 (0,1 %)
Nicht berichtet n (%)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	2 (0,3 %)
Gewicht			
N	350	356	706
Gewicht MW kg (SD)	70,82 (14,728)	71,89 (14,691)	71,36 (14,709)

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

Median kg	69,00	71,00	70,00
Spannweite kg	(38,5-142,0)	(30,1-115,0)	(30,1-142,0)
<50 kg n (%)	17 (4,9 %)	19 (5,3 %)	36 (5,1 %)
50-64 kg n (%)	104 (29,7 %)	97 (27,2 %)	201 (28,5 %)
65-85 kg n (%)	184 (52,6 %)	176 (49,4 %)	360 (51,0 %)
>85 kg n (%)	45 (12,9 %)	64 (18,0 %)	109 (15,4 %)
Größe			
N	350	356	706
Größe MW cm (SD)	162,7 (9,65)	163,3 (10,16)	163,0 (9,91)
Median cm	162,4	163,0	163,0
Spannweite cm	(137; 186)	(125; 190)	(125; 190)
Körperoberfläche			
N	350	356	706
Körperoberfläche MW m ² (SD)	1,782 (0,2187)	1,799 (0,2235)	1,790 (0,2211)
Median m ²	1,776	1,810	1,792
Spannweite m ²	(1,24; 2,68)	(1,07; 2,39)	(1,07; 2,68)
ECOG-PS zu Baseline			
N	350	356	706
0 n (%)	78 (22,3 %)	99 (27,8 %)	177 (25,1 %)
1 n (%)	182 (52,0 %)	173 (48,6 %)	355 (50,3 %)
2 n (%)	90 (25,7 %)	84 (23,6 %)	174 (24,6 %)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Myelom-Typ (Immunfixation oder Serum-FLC)			
N	350	356	706
IgG n (%)	224 (64,0 %)	229 (64,3 %)	453 (64,2 %)
IgA n (%)	73 (20,9 %)	82 (23,0 %)	155 (22,0 %)
IgM n (%)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	2 (0,3 %)
IgD n (%)	7 (2,0 %)	2 (0,6 %)	9 (1,3 %)
IgE n (%)	0	0	0
FLC n (%)	36 (10,3 %)	33 (9,3 %)	69 (9,8 %)
FLC Kappa n (%)	23 (6,6 %)	17 (4,8 %)	40 (5,7 %)
FLC Lambda n (%)	13 (3,7 %)	16 (4,5 %)	29 (4,1 %)
Biklonal n (%)	5 (1,4 %)	4 (1,1 %)	9 (1,3 %)
Negative Immunfixation n (%)	4 (1,1 %)	5 (1,4 %)	9 (1,3 %)
Messbare Erkrankung^b			
N	350	356	706
Serum			

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

IgG n (%)	143 (40,9 %)	140 (39,3 %)	283 (40,1 %)
IgA n (%)	49 (14,0 %)	53 (14,9 %)	102 (14,4 %)
Andere ^c n (%)	6 (1,7 %)	3 (0,8 %)	9 (1,3 %)
Serum und Urin	91 (26,0 %)	105 (29,5 %)	196 (27,8 %)
Nur Urin n (%)	43 (12,3 %)	37 (10,4 %)	80 (11,3 %)
Nur Serum FLC n (%)	18 (5,1 %)	18 (5,1 %)	36 (5,1 %)
ISS ^d			
N	350	356	706
I n (%)	69 (19,7 %)	67 (18,8 %)	136 (19,3 %)
II n (%)	139 (39,7 %)	160 (44,9 %)	299 (42,4 %)
III n (%)	142 (40,6 %)	129 (36,2 %)	271 (38,4 %)
Zeit von Diagnose bis Randomisierung			
N	350	356	706
Monate MW (SD)	1,09 (1,056)	1,27 (1,737)	1,18 (1,442)
Median Monate	0,76	0,82	0,79
Spannweite Monate	(0,1; 11,4)	(0,1; 25,3)	(0,1; 25,3)
Zahl der lytischen Knochenläsionen			
N	350	356	706
Keine n (%)	71 (20,3 %)	83 (23,3 %)	154 (21,8 %)
1-3 n (%)	81 (23,1 %)	79 (22,2 %)	160 (22,7 %)
4-10 n (%)	64 (18,3 %)	71 (19,9 %)	135 (19,1 %)
>10 n (%)	134 (38,3 %)	123 (34,6 %)	257 (36,4 %)
Anwesenheit diffuser Myelom-assoziiierter Osteopenie			
N	349	356	705
Ja n (%)	177 (50,7 %)	160 (44,9 %)	337 (47,8 %)
Nein n (%)	172 (49,3 %)	196 (55,1 %)	368 (52,2 %)
Anzahl extramedulläre Plasmozytome			
N	350	356	706
0 n (%)	334 (95,4 %)	336 (94,4 %)	670 (94,9 %)
≥1 n (%)	16 (4,6 %)	20 (5,6 %)	36 (5,1 %)
Auswertbare Knochenmarkbeurteilung			
N	350	356	706
Ja n (%)	350 (100,0 %)	356 (100,0 %)	706 (100,0 %)
Nein n (%)	0	0	0
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie/Aspirat)			
N	350	356	706
<10 n (%)	13 (3,7 %)	3 (0,8 %)	16 (2,3 %)

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

10-30 n (%)	126 (36,0 %)	140 (39,3 %)	266 (37,7 %)
>30 n (%)	211 (60,3 %)	213 (59,8 %)	424 (60,1 %)
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie)			
N	147	158	305
<10 n (%)	5 (3,4 %)	4 (2,5 %)	9 (3,0 %)
10-30 n (%)	35 (23,8 %)	43 (27,2 %)	78 (25,6 %)
>30 n (%)	107 (72,8 %)	111 (70,3 %)	218 (71,5 %)
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Aspirat)			
N	326	318	644
<10 n (%)	21 (6,4 %)	13 (4,1 %)	34 (5,3 %)
10-30 n (%)	146 (44,8 %)	157 (49,4 %)	303 (47,0 %)
>30 n (%)	159 (48,8 %)	148 (46,5 %)	307 (47,7 %)
Zytogenetisches Risikoprofil^e			
N	314	302	616
Standardrisiko n (%)	261 (83,1 %)	257 (85,1 %)	518 (84,1 %)
Hochrisiko n (%)	53 (16,9 %)	45 (14,9 %)	98 (15,9 %)
del17p n (%)	29 (9,2 %)	27 (8,9 %)	56 (9,1 %)
t(4;14) n (%)	25 (8,0 %)	17 (5,6 %)	42 (6,8 %)
t(14;16) n (%)	6 (1,9 %)	6 (2,0 %)	12 (1,9 %)
Abkürzungen: cm: Zentimeter; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); kg: Kilogramm; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.			
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.			
Quelle: Studienbericht 54767414MMY3007, Tabelle 3 und Tabelle 4 (13).			

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

OCTANS (ITT-Population)			
Charakteristika	D-VMP	VMP	Gesamt
Demografische Charakteristika			
<i>Alter</i>			
N	146	74	220

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

Jahre MW (SD)	69,8 (4,4)	69,7 (4,4)	69,8 (4,4)
Median	69,0	69,0	69,0
Spannweite	58; 81	57; 84	(57; 84)
<65 Jahre n (%)	3 (2,1)	1 (1,4)	4 (1,8%)
65-<75 Jahre n (%)	120 (82,2)	63 (85,1)	183 (83,2%)
≥75 Jahre n (%)	23 (15,8)	10 (13,5)	33 (15,0%)
<i>Geschlecht</i>			
N	146	74	220
Männlich n (%)	85 (58,2)	46 (62,2)	131 (59,5%)
Weiblich n (%)	61 (41,8)	28 (37,8)	89 (40,5%)
<i>Ethnizität</i>			
N	146	74	220
Spanisch oder lateinamerikanisch n (%)	0	0	0
Nicht spanisch oder lateinamerikanisch n (%)	146 (100,0)	74 (100,0)	220 (100,0)
Unbekannt n (%)	0	0	0
Nicht berichtet n (%)	0	0	0
<i>Herkunft</i>			
N	146	74	220
Weiß n (%)	0	0	0
Schwarz oder afroamerikanisch n (%)	0	0	0
Asiatisch n (%)	146 (100,0)	74 (100,0)	220 (100,0)
Amerik. Indianer oder Einwohner Alaskas n (%)	0	0	0
Native Hawaiianer oder Pazifikinsulaner n (%)	0	0	0
Andere n (%) ^a	0	0	0
Unbekannt n (%)	0	0	0
Nicht berichtet n (%)	0	0	0
<i>Gewicht</i>			
N	146	74	220
Gewicht MW kg (SD)	62,6 (10,3)	61,2 (10,1)	62,1 (10,2)
Median kg	61,5	60,0	61,0
Spannweite kg	39,0; 94,0	40,0; 84,0	39,0; 94,0
<50 kg n (%)	17 (11,6)	6 (8,1)	23 (10,5%)
50-64 kg n (%)	73 (50,0)	44 (59,5)	117 (53,2%)
65-85 kg n (%)	54 (37,0)	24 (32,4)	78 (35,5%)
>85 kg n (%)	2 (1,4)	0	2 (0,9%)
<i>Größe</i>			
N	146	74	220

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

Größe MW cm (SD)	162,2 (8,0)	162,0 (8,9)	162,1 (8,3)
Median cm	162,0	163,0	163,0
Spannweite cm	134; 179	142,5; 178	134,0; 179,0
Körperoberfläche			
N	146	74	220
Körperoberfläche MW m ² (SD)	1,7 (0,2)	1,7 (0,2)	1,7 (0,2)
Median m ²	1,7	1,7	1,7
Spannweite m ²	1,25; 2,13	1,26; 2,00	1,25; 2,13
ECOG-PS zu Baseline			
N	146	74	220
0 n (%)	50 (34,2)	21 (28,4)	71 (32,3%)
1 n (%)	71 (48,6)	40 (54,1)	111 (50,5%)
2 n (%)	25 (17,1)	13 (17,6)	38 (17,3%)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Myelom-Typ (Immunfixation oder Serum-FLC)			
N	146	74	220
IgG n (%)	81 (55,5%)	45 (60,8%)	126 (57,3%)
IgA n (%)	42 (28,8%)	17 (23,0%)	59 (26,8%)
IgM n (%)	0	0	0
IgD n (%)	5 (3,4%)	1 (1,4%)	6 (2,7%)
IgE n (%)	0	0	0
FLC n (%)	14 (9,6%)	11 (14,9%)	25 (11,4%)
FLC Kappa n (%)	10 (6,8%)	7 (9,5%)	17 (7,7%)
FLC Lambda n (%)	4 (2,7%)	4 (5,4%)	8 (3,6%)
Biklonal n (%)	2 (1,4%)	0	2 (0,9%)
Negative Immunfixation n (%) ^b	2 (1,4%)	0	2 (0,9%)
Messbare Erkrankung ^c			
N	146	74	220
Serum	84 (57,5%)	42 (56,8%)	126 (57,3%)
IgG n (%)	56 (38,4%)	29 (39,2%)	85 (38,6%)
IgA n (%)	26 (17,8%)	13 (17,6%)	39 (17,7%)
Andere ^d n (%)	2 (1,4%)	0	2 (0,9%)
Serum und Urin	40 (27,4%)	19 (25,7%)	59 (26,8%)
Nur Urin n (%)	12 (8,2%)	9 (12,2%)	21 (9,5%)
Nur Serum FLC n (%)	10 (6,8%)	4 (5,4%)	14 (6,4%)
ISS ^e			
N	146	74	220

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

I n (%)	37 (25,3%)	19 (25,7%)	56 (25,5%)
II n (%)	68 (46,6%)	32 (43,2%)	100 (45,5%)
III n (%)	41 (28,1%)	23 (31,1%)	64 (29,1%)
Zeit von Diagnose bis Randomisierung			
N	146	74	220
Monate MW (SD)	0,9 (1,3)	0,7 (0,4)	0,8 (1,1)
Median Monate	0,7	0,6	0,7
Spannweite Monate	(0,1; 14,6)	(0,1; 2,1)	(0,1; 14,6)
Zahl der lytischen Knochenläsionen			
N	146	74	220
Keine n (%)	25 (17,1%)	12 (16,2%)	37 (16,8%)
1-10 n (%)	50 (34,2%)	28 (37,8%)	78 (35,5%)
>10 n (%)	71 (48,6%)	34 (45,9%)	105 (47,7%)
Anwesenheit diffuser Myelom-assoziiertes Osteopenie			
N	146	74	220
Ja n (%)	57 (39,0%)	35 (47,3%)	92 (41,8%)
Nein n (%)	89 (61,0%)	39 (52,7%)	128 (58,2%)
Anzahl extramedulläre Plasmazytome			
N	146	74	220
0 n (%)	126 (86,3%)	66 (89,2%)	192 (87,3%)
≥1 n (%)	20 (13,7%)	8 (10,8%)	28 (12,7%)
Auswertbare Knochenmarkbeurteilung			
N	146	74	220
Ja n (%)	146 (100,0)	74 (100,0)	220 (100,0)
Nein n (%)	0	0	0
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie/Aspirat)			
N	146	74	220
<10 n (%)	5 (3,4%)	3 (4,1%)	8 (3,6%)
10-30 n (%)	48 (32,9%)	28 (37,8%)	76 (34,5%)
>30 n (%)	93 (63,7%)	43 (58,1%)	136 (61,8%)
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie)			
N	46	27	73
<10 n (%)	2 (4,3%)	1 (3,7%)	3 (4,1%)
10-30 n (%)	9 (19,6%)	5 (18,5%)	14 (19,2%)
>30 n (%)	35 (76,1%)	21 (77,8%)	56 (76,7%)
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Aspirat)			

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

N	142	70	212
<10 n (%)	16 (11,3%)	5 (7,1%)	21 (9,9%)
10-30 n (%)	47 (33,1%)	31 (44,3%)	78 (36,8%)
>30 n (%)	79 (55,6%)	34 (48,6%)	113 (53,3%)
Zytogenetisches Risikoprofil^f			
N	145	74	219
Standardrisiko n (%) ^g	117 (80,7%)	54 (73,0%)	171 (78,1%)
Hochrisiko n (%) ^h	28 (19,3%)	20 (27,0%)	48 (21,9%)
del17p n (%)	15 (10,3%)	9 (12,2%)	24 (11,0%)
t(4;14) n (%)	15 (10,3%)	12 (16,2%)	27 (12,3%)
t(14;16) n (%)	7 (4,8%)	2 (2,7%)	9 (4,1%)
Abkürzungen: cm: Zentimeter; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); kg: Kilogramm; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.			
a: Patienten, die mehreren Herkünften zugeordnet werden können, werden unter „andere“ aufgeführt.			
b: Beinhaltet auch Patienten ohne positive Immunfixation, aber messbarer Krankheitsaktivität im Serum FLC			
c: Beinhaltet auch Patienten ohne im Serum oder Urin messbare Krankheitsaktivität.			
d: Beinhaltet IgD, IgM, IgE und biklonale Antikörper.			
e: ISS basiert auf der Kombination von Serum-β2-Mikroglobulin und Albumin.			
f: Zytogenetisches Risiko basiert auf FISH oder einer Karyotypisierung.			
g: Probanden ohne Hochrisiko Zytogenetik			
h: Hochrisiko: Probanden, die basierend auf FISH/Karyotypisierung eine der folgenden zytogenetischen Aberrationen aufweisen: del17p, t(14;16), t(4;14)			
Quelle: Studienbericht 54767414MMY3011, Tabelle 4 und Tabelle 5 (86).			

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

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

4.3.1.2.1.1 Studiendesign

Bei den Studien ALCYONE und OCTANS handelt es sich um multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studien im Parallelgruppendesign, bei denen weder Studienteilnehmer noch Prüffärzte verblindet sind. Die Bestimmung des Status des Ansprechens und der Krankheitsprogression und damit relatierter Endpunkte erfolgen anhand eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (32-34) basierenden Computeralgorithmus und werden somit verblindet ausgewertet.

Die Randomisierungssequenz wird in beiden Studien mittels einer computergenerierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird das Interaktive 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.

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

In der Studie OCTANS erfolgt die Randomisierung in die beiden Studienarme in einem 2 : 1-Verhältnis innerhalb eines jeden Randomisierungsstratums. Die Stratifizierung erfolgt in der Studie OCTANS nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).

In die Studie ALCYONE werden 706 Studienteilnehmer randomisiert, von denen 350 Studienteilnehmer im D-VMP-Arm und 356 Teilnehmer im VMP-Arm sind. In die Studie OCTANS werden 220 Studienteilnehmer randomisiert, von denen 146 Studienteilnehmer im D-VMP-Arm und 74 Teilnehmer im VMP-Arm sind. Die Therapiearme in den jeweiligen Studien sind bezüglich der Baseline-Charakteristika ausgeglichen.

4.3.1.2.1.2 Studienpopulation

In den Studien ALCYONE und OCTANS sind erwachsene Studienteilnehmer mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom eingeschlossen, die für eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (ASCT) nicht geeignet waren. Die Therapieabfolge aus Hochdosischemotherapie 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 Zielpopulation

Im Folgenden soll untersucht werden, ob die Studienpopulation der Studie ALCYONE und OCTANS hinsichtlich der Nichteignung für eine ASCT repräsentativ für die Zielpopulation ist.

Eine Untersuchung des deutschen Versorgungskontext anhand von deutschen Versorgungsdaten aus zwei unterschiedlichen Quellen wurde im Dossier der im selben Anwendungsgebiet bewerteten Studie MAIA sowie im ersten Dossier der Studie ALCYONE durchgeführt (91, 113). Zusätzlich wurde eine Zusatzanalyse durchgeführt, die von der EMA zur Beurteilung der ASCT-Nichteignung bei der Zulassung angefordert wurde. Die EMA-Zusatzanalyse wird in diesem Dossier für die Studien ALCYONE und OCTANS erneut präsentiert und mit den Daten des finalen Datenschnitt der Studie ALCYONE und der Studie OCTANS aktualisiert. Analog zu dem Vorgehen der EMA, welche die Empfehlung der Zulassung auf Basis der Gesamtpopulation ausgesprochen hatte, hat auch der G-BA die gesamte Studienpopulation der Studie ALCYONE auf Basis der EMA-Zusatzanalyse herangezogen (64).

Für neu diagnostizierte Patienten mit Multiplem Myelom ist grundsätzlich zwischen zwei Therapieoptionen zu entscheiden: Zum einen kommt eine Induktionstherapie gefolgt von einer ASCT und ggf. einer 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 (10, 27).

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 ALCYONE wurde in den meisten europäischen Ländern eine strikte Altersgrenze von maximal 64 Jahren und die Abwesenheit von schweren Komorbiditäten zur Beurteilung einer Eignung für eine ASCT verwendet. In Übereinstimmung mit den Vorgaben der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) wurden daher in die Studie ALCYONE Patienten eingeschlossen, die entweder 65 Jahre oder älter waren oder – wenn sie jünger als 65 Jahre alt waren – schwere Komorbiditäten aufwiesen. In der Zwischenzeit wird in den meisten europäischen Ländern, unter anderem in Deutschland, das biologische Alter mit guten Organfunktionen, also keine strikte Altersgrenze, und das Fehlen weiterer bedeutsamer Komorbiditäten zur Beurteilung der Eignung für eine ASCT verwendet (10, 27). Bei der Studie OCTANS handelt es sich um eine Bridging Studie zur Studie ALCYONE, die durchgeführt wird, um die Wirksamkeit und Sicherheit des D-VMP Regimes in einem Patientenkollektiv aus dem Asiatisch-Pazifischen Raum zu untersuchen (126) (vgl. Abschnitt 4.2.5.3). Sie verwendet daher die gleichen Einschlusskriterien hinsichtlich der ASCT-Nichteignung.

EMA-Zusatzanalyse

Einleitung

Aufgrund der Veränderungen der Kriterien zur Beurteilung der Eignung für eine ASCT in Europa (51) seit Konzeptionierung der Studie ALCYONE fragt die EMA in ihrem Bewertungsbericht zur Zulassungserweiterung von Daratumumab nach einer zusätzlichen Analyse (95). Zur Überprüfung der Repräsentativität der Studienpopulation für die Zulassungspopulation definiert die EMA eine Subgruppe, anhand folgender Kriterien: 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.

Im Folgenden wird (1) der Anteil der Subgruppe *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“* an der Studienpopulation, (2) ein Vergleich der Patientencharakteristika der Subgruppe *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“* mit der jeweiligen Studienpopulation und (3) ein Vergleich der Ergebnisse der Subgruppe *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“* mit denen der jeweiligen Studienpopulation gezeigt.

(1) Anteil Subgruppe EMA-Definition für ASCT-Nichteignung an der Studienpopulation

In der Studie ALCYONE beträgt der Anteil der Subgruppe *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“* an der Gesamtpopulation 78 % im D-VMP Studienarm, 76 % im VMP Studienarm und insgesamt 77 %.

In der Studie OCTANS beträgt der Anteil der Subgruppe *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“* an der Gesamtpopulation 54 % im D-VMP Studienarm, 58 % im VMP Studienarm und insgesamt 55 %.

(2) Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika der Gesamtpopulation und der Subgruppe EMA-Definition

Der Tabelle 4-16 für die Studie ALCYONE und der Tabelle 4-17 für die Studie OCTANS ist zu entnehmen, dass die Patientencharakteristika der Subgruppe *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“* mit den Patientencharakteristika der Studienpopulation der jeweiligen Studien 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 (ALCYONE) und der Subgruppe EMA-Definition („ASCT-Nichteignung“ EMA-Population)

	Gesamtpopulation ALCYONE (ITT-Population)			ALCYONE Subgruppe EMA- Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population		
	D-VMP	VMP	Gesamt	D-VMP	VMP	Gesamt
Demografische Charakteristika						
Alter						
N	350	356	706	273	270	543
Jahre MW (SD)	71,3 (6,66)	71,5 (5,82)	71,4 (6,25)	72,5 (7,03)	72,9 (6,03)	72,7 (6,55)
Median	71,0	71,0	71,0	73,0	73,0	73,0
Spannweite	(40; 93)	(50; 91)	(40; 93)	(40; 93)	(50; 91)	(40; 93)
<65 Jahre n (%)	36 (10,3 %)	24 (6,7 %)	60 (8,5 %)	36 (13,2 %)	22 (8,1 %)	58 (10,7 %)
65-<75 Jahre n (%)	210 (60,0 %)	225 (63,2 %)	435 (61,6 %)	133 (48,7 %)	141 (52,2 %)	274 (50,5 %)
≥75 Jahre n (%)	104 (29,7 %)	107 (30,1 %)	211 (29,9 %)	104 (38,1 %)	107 (39,6 %)	211 (38,9 %)
Geschlecht						
N	350	356	706	273	270	543
Männlich n (%)	160 (45,7 %)	167 (46,9 %)	327 (46,3 %)	128 (46,9 %)	121 (44,8 %)	249 (45,9 %)
Weiblich n (%)	190 (54,3 %)	189 (53,1 %)	379 (53,7 %)	145 (53,1 %)	149 (55,2 %)	294 (54,1 %)
Ethnizität („ethnicity“)						
N	350	356	706	273	270	543
Spanisch oder lateinamerikanisch n (%)	24 (6,9 %)	16 (4,5 %)	40 (5,7 %)	21 (7,7 %)	11 (4,1 %)	32 (5,9 %)
Nicht spanisch oder lateinamerikanisch n (%)	320 (91,4 %)	332 (93,3 %)	652 (92,4 %)	247 (90,5 %)	252 (93,3 %)	499 (91,9 %)
Unbekannt n (%)	2 (0,6 %)	4 (1,1 %)	6 (0,8 %)	2 (0,7 %)	3 (1,1 %)	5 (0,9 %)
Nicht berichtet n (%)	4 (1,1 %)	4 (1,1 %)	8 (1,1 %)	3 (1,1 %)	4 (1,5 %)	7 (1,3 %)
Herkunft („race“)						
N	350	356	706	273	270	543
Weiß n (%)	297 (84,9 %)	304 (85,4 %)	601 (85,1 %)	233 (85,3 %)	234 (86,7 %)	467 (86,0 %)
Schwarz oder afroamerikanisch n (%)	3 (0,9 %)	3 (0,8 %)	6 (0,8 %)	3 (1,1 %)	2 (0,7 %)	5 (0,9 %)
Asiatisch n (%)	47 (13,5 %)	45 (12,6 %)	92 (13,0 %)	34 (12,5 %)	31 (11,5 %)	65 (12,0 %)

	Gesamtpopulation ALCYONE (ITT-Population)			ALCYONE Subgruppe EMA- Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population		
	D-VMP	VMP	Gesamt	D-VMP	VMP	Gesamt
Andere n (%) ^a	1 (0,3 %)	3 (0,8 %)	4 (0,6 %)	1 (0,4 %)	2 (0,7 %)	3 (0,6 %)
Unbekannt n (%)	1 (0,3 %)	0	1 (0,1 %)	1 (0,4 %)	0	1 (0,2 %)
Nicht berichtet n (%)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	2 (0,3 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	2 (0,4 %)
<i>Gewicht</i>						
N	350	356	706	273	270	543
Gewicht MW kg (SD)	70,82 (14,728)	71,89 (14,691)	71,36 (14,709)	71,00 (15,140)	71,38 (14,752)	71,19 (14,936)
Median kg	69,00	71,00	70,00	69,00	70,00	70,00
Spannweite kg	(38,5; 142,0)	(30,1; 115,0)	(30,1; 142,0)	(38,5; 142,0)	(30,1; 115,0)	(30,1; 142,0)
<50 kg n (%)	17 (4,9 %)	19 (5,3 %)	36 (5,1 %)	12 (4,4 %)	13 (4,8 %)	25 (4,6 %)
50-64 kg n (%)	104 (29,7 %)	97 (27,2 %)	201 (28,5 %)	78 (28,6 %)	78 (28,9 %)	156 (28,7 %)
65-85 kg n (%)	184 (52,6 %)	176 (49,4 %)	360 (51,0 %)	147 (53,8 %)	136 (50,4 %)	283 (52,1 %)
>85 kg n (%)	45 (12,9 %)	64 (18,0 %)	109 (15,4 %)	36 (13,2 %)	43 (15,9 %)	79 (14,5 %)
<i>Größe</i>						
N	350	356	706	273	270	543
Größe MW cm (SD)	162,7 (9,65)	163,3 (10,16)	163,0 (9,91)	162,8 (9,55)	162,6 (9,98)	162,7 (9,76)
Median cm	162,4	163,0	163,0	162,8	163,0	163,0
Spannweite cm	(137; 186)	(125; 190)	(125; 190)	(137; 185)	(125; 187)	(125; 187)
<i>Körperoberfläche</i>						
N	350	356	706	273	270	543
Körperoberfläche MW cm (SD)	1,782 (0,2187)	1,799 (0,2235)	1,790 (0,2211)	1,784 (0,2218)	1,788 (0,2229)	1,786 (0,2221)
Median cm	1,776	1,810	1,792	1,776	1,797	1,784
Spannweite cm	(1,24; 2,68)	(1,07; 2,39)	(1,07; 2,68)	(1,24; 2,68)	(1,07; 2,39)	(1,07; 2,68)
<i>ECOG-PS zu Baseline</i>						
N	350	356	706	273	270	543
0 n (%)	78 (22,3 %)	99 (27,8 %)	177 (25,1 %)	60 (22,0 %)	69 (25,6 %)	129 (23,8 %)
1 n (%)	182 (52,0 %)	173 (48,6 %)	355 (50,3 %)	123 (45,1 %)	117 (43,3 %)	240 (44,2 %)
2 n (%)	90 (25,7 %)	84 (23,6 %)	174 (24,6 %)	90 (33,0 %)	84 (31,1 %)	174 (32,0 %)

	Gesamtpopulation ALCYONE (ITT-Population)			ALCYONE Subgruppe EMA- Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population		
	D-VMP	VMP	Gesamt	D-VMP	VMP	Gesamt
Krankheitsspezifische Charakteristika						
Myelom-Typ (Immunfixation oder Serum-FLC)						
N	350	356	706	273	270	543
IgG n (%)	224 (64,0 %)	229 (64,3 %)	453 (64,2 %)	177 (64,8 %)	173 (64,1 %)	350 (64,5 %)
IgA n (%)	73 (20,9 %)	82 (23,0 %)	155 (22,0 %)	57 (20,9 %)	59 (21,9 %)	116 (21,4 %)
IgM n (%)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	2 (0,3 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	2 (0,4 %)
IgD n (%)	7 (2,0 %)	2 (0,6 %)	9 (1,3 %)	5 (1,8 %)	1 (0,4 %)	6 (1,1 %)
IgE n (%)	0	0	0	0	0	0
FLC n (%)	36 (10,3 %)	33 (9,3 %)	69 (9,8 %)	26 (9,5 %)	28 (10,4 %)	54 (9,9 %)
FLC Kappa n (%)	23 (6,6 %)	17 (4,8 %)	40 (5,7 %)	18 (6,6 %)	15 (5,6 %)	33 (6,1 %)
FLC Lambda n (%)	13 (3,7 %)	16 (4,5 %)	29 (4,1 %)	8 (2,9 %)	13 (4,8 %)	21 (3,9 %)
Biklonal n (%)	5 (1,4 %)	4 (1,1 %)	9 (1,3 %)	3 (1,1 %)	4 (1,5 %)	7 (1,3 %)
Negative Immunfixation n (%)	4 (1,1 %)	5 (1,4 %)	9 (1,3 %)	4 (1,5 %)	4 (1,5 %)	8 (1,5 %)
Messbare Erkrankung^b						
N	350	356	706	273	270	543
Serum						
IgG n (%)	143 (40,9 %)	140 (39,3 %)	283 (40,1 %)	113 (41,4 %)	108 (40,0 %)	221 (40,7 %)
IgA n (%)	49 (14,0 %)	53 (14,9 %)	102 (14,4 %)	38 (13,9 %)	43 (15,9 %)	81 (14,9 %)
Andere ^c n (%)	6 (1,7 %)	3 (0,8 %)	9 (1,3 %)	4 (1,5 %)	2 (0,7 %)	6 (1,1 %)
Serum und Urin	91 (26,0 %)	105 (29,5 %)	196 (27,8 %)	70 (25,6 %)	73 (27,0 %)	143 (26,3 %)
Nur Urin n (%)	43 (12,3 %)	37 (10,4 %)	80 (11,3 %)	34 (12,5 %)	28 (10,4 %)	62 (11,4 %)
Nur Serum FLC n (%)	18 (5,1 %)	18 (5,1 %)	36 (5,1 %)	14 (5,1 %)	16 (5,9 %)	30 (5,5 %)
ISS^d						
N	350	356	706	273	270	543
I n (%)	69 (19,7 %)	67 (18,8 %)	136 (19,3 %)	47 (17,2 %)	47 (17,4 %)	94 (17,3 %)
II n (%)	139 (39,7 %)	160 (44,9 %)	299 (42,4 %)	113 (41,4 %)	121 (44,8 %)	234 (43,1 %)

	Gesamtpopulation ALCYONE (ITT-Population)			ALCYONE Subgruppe EMA- Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population		
	D-VMP	VMP	Gesamt	D-VMP	VMP	Gesamt
III n (%)	142 (40,6 %)	129 (36,2 %)	271 (38,4 %)	113 (41,4 %)	102 (37,8 %)	215 (39,6 %)
Zeit von Diagnose bis Randomisierung						
N	350	356	706	273	270	543
MW Monate (SD)	1,09 (1,056)	1,27 (1,737)	1,18 (1,442)	1,15 (1,096)	1,30 (1,898)	1,22 (1,548)
Median Monate	0,76	0,82	0,79	0,82	0,82	0,82
Spannweite Monate	(0,1; 11,4)	(0,1; 25,3)	(0,1; 25,3)	(0,2; 11,4)	(0,1; 25,3)	(0,1; 25,3)
Zahl der lytischen Knochenläsionen						
N	350	356	706	273	270	543
keine	71 (20,3)	83 (23,3)	154 (21,8)	60 (22,0 %)	60 (22,2 %)	120 (22,1 %)
1-3 n (%)	81 (23,1 %)	79 (22,2 %)	160 (22,7 %)	61 (22,3 %)	61 (22,6 %)	122 (22,5 %)
4-10 n (%)	64 (18,3 %)	71 (19,9 %)	135 (19,1 %)	52 (19,0 %)	53 (19,6 %)	105 (19,3 %)
>10 n (%)	134 (38,3 %)	123 (34,6 %)	257 (36,4 %)	100 (36,6 %)	96 (35,6 %)	196 (36,1 %)
Myelom-assoziierte Osteopenie						
N	349	356	705	273	270	543
Ja n (%)	177 (50,7 %)	160 (44,9 %)	337 (47,8 %)	138 (50,5 %)	131 (48,5 %)	269 (49,5 %)
Nein n (%)	172 (49,3 %)	196 (55,1 %)	368 (52,2 %)	135 (49,5 %)	139 (51,5 %)	274 (50,5 %)
Anzahl extramedulläre Plasmozytome						
N	350	356	706	273	270	543
0 n (%)	334 (95,4 %)	336 (94,4 %)	670 (94,9 %)	259 (94,9 %)	255 (94,4 %)	514 (94,7 %)
≥1 n (%)	16 (4,6 %)	20 (5,6 %)	36 (5,1 %)	14 (5,1 %)	15 (5,6 %)	29 (5,3 %)
Auswertbare Beurteilung des Knochenmarks						
N	350	356	706	273	270	543
Ja n (%)	350 (100,0 %)	356 (100,0 %)	706 (100,0 %)	273 (100,0 %)	270 (100,0 %)	543 (100,0 %)

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

	Gesamtpopulation ALCYONE (ITT-Population)			ALCYONE Subgruppe EMA- Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population		
	D-VMP	VMP	Gesamt	D-VMP	VMP	Gesamt
Nein n (%)	0	0	0	0	0	0
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie/Aspirat)						
N	350	356	706	273	270	543
<10 n (%)	13 (3,7 %)	3 (0,8 %)	16 (2,3 %)	11 (4,0 %)	3 (1,1 %)	14 (2,6 %)
10-30 n (%)	126 (36,0 %)	140 (39,3 %)	266 (37,7 %)	98 (35,9 %)	111 (41,1 %)	209 (38,5 %)
>30 n (%)	211 (60,3 %)	213 (59,8 %)	424 (60,1 %)	164 (60,1 %)	156 (57,8 %)	320 (58,9 %)
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie)						
N	147	158	305	113	118	231
<10 n (%)	5 (3,4 %)	4 (2,5 %)	9 (3,0 %)	5 (4,4 %)	4 (3,4 %)	9 (3,9 %)
10-30 n (%)	35 (23,8 %)	43 (27,2 %)	78 (25,6 %)	26 (23,0 %)	33 (28,0 %)	59 (25,5 %)
>30 n (%)	107 (72,8 %)	111 (70,3 %)	218 (71,5 %)	82 (72,6 %)	81 (68,6 %)	163 (70,6 %)
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Aspirat)						
N	326	318	644	254	243	497
<10 n (%)	21 (6,4 %)	13 (4,1 %)	34 (5,3 %)	15 (5,9 %)	9 (3,7 %)	24 (4,8 %)
10-30 n (%)	146 (44,8 %)	157 (49,4 %)	303 (47,0 %)	113 (44,5 %)	125 (51,4 %)	238 (47,9 %)
>30 n (%)	159 (48,8 %)	148 (46,5 %)	307 (47,7 %)	126 (49,6 %)	109 (44,9 %)	235 (47,3 %)
Zytogenetisches Risikoprofil^e						
N	314	302	616	241	227	468
Standard-Risiko n (%)	261 (83,1 %)	257 (85,1 %)	518 (84,1 %)	197 (81,7 %)	192 (84,6 %)	389 (83,1 %)
Hohes Risiko n (%)	53 (16,9 %)	45 (14,9 %)	98 (15,9 %)	44 (18,3 %)	35 (15,4 %)	79 (16,9 %)
del17p n (%)	29 (9,2 %)	27 (8,9 %)	56 (9,1 %)	24 (10,0 %)	23 (10,1 %)	47 (10,0 %)
t(4;14) n (%)	25 (8,0 %)	17 (5,6 %)	42 (6,8 %)	22 (9,1 %)	13 (5,7 %)	35 (7,5 %)
t(14;16) n (%)	6 (1,9 %)	6 (2,0 %)	12 (1,9 %)	5 (2,1 %)	3 (1,3 %)	8 (1,7 %)
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.						

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

	Gesamtpopulation ALCYONE (ITT-Population)			ALCYONE Subgruppe EMA- Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population		
	D-VMP	VMP	Gesamt	D-VMP	VMP	Gesamt
d: ISS basiert auf der Kombination von Serum-β2-Mikroglobulin und Albumin.						
e: Zytogenetisches Risiko basiert auf FISH oder einer Karyotypisierung.						
Prozentsätze sind mit der Anzahl an Patienten N in jeder Behandlungsgruppe als Nenner berechnet.						
Abkürzungen: cm: Zentimeter; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); kg: Kilogramm; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.						
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15), Studienbericht MMY3007 (13).						

Tabelle 4-17: Patientencharakteristika der Gesamtpopulation (OCTANS) und der Subgruppe EMA-Definition („ASCT-Nichteignung“ EMA-Population)

	Gesamtpopulation OCTANS (ITT-Population)			OCTANS Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA- Population		
	D-VMP	VMP	Gesamt	D-VMP	VMP	Gesamt
Demografische Charakteristika						
Alter						
N	146	74	220	79	43	122
Jahre MW (SD)	69,8 (4,4)	69,7 (4,4)	69,8 (4,4)	72,34 (4,5)	71,81 (4,6)	72,16 (4,5)
Median	69,0	69,0	69,0	73,0	72,0	72,0
Spannweite	58; 81	57; 84	(57; 84)	(58; 81)	(57; 84)	(57; 84)
<65 Jahre n (%)	3 (2,1)	1 (1,4)	4 (1,8%)	3 (3,8%)	1 (2,3%)	4 (3,3%)
65-<75 Jahre n (%)	120 (82,2)	63 (85,1)	183 (83,2%)	53 (67,1%)	32 (74,4%)	85 (69,7%)
≥75 Jahre n (%)	23 (15,8)	10 (13,5)	33 (15,0%)	23 (29,1%)	10 (23,3%)	33 (27%)
Geschlecht						
N	146	74	220	79	43	122
Männlich n (%)	85 (58,2)	46 (62,2)	131 (59,5%)	44 (55,7%)	26 (60,5%)	70 (57,4%)
Weiblich n (%)	61 (41,8)	28 (37,8)	89 (40,5%)	35 (44,3%)	17 (39,5%)	52 (42,6%)
Ethnizität („ethnicity“)						
N	146	74	220	79	43	122
Spanisch oder lateinamerikanisch n (%)	0	0	0	0	0	0

	Gesamtpopulation OCTANS (ITT-Population)			OCTANS Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA- Population		
	D-VMP	VMP	Gesamt	D-VMP	VMP	Gesamt
Nicht spanisch oder lateinamerikanisch n (%)	146 (100,0)	74 (100,0)	220 (100,0)	79 (100,0)	43 (100,0)	122 (100,0)
Unbekannt n (%)	0	0	0	0	0	0
Nicht berichtet n (%)	0	0	0	0	0	0
Herkunft („race“)						
N	146	74	220	79	43	122
Weiß n (%)	0	0	0	0	0	0
Schwarz oder afroamerikanisch n (%)	0	0	0	0	0	0
Asiatisch n (%)	146 (100,0)	74 (100,0)	220 (100,0)	79 (100,0)	43 (100,0)	122 (100,0)
Andere n (%) ^a	0	0	0	0	0	0
Unbekannt n (%)	0	0	0	0	0	0
Nicht berichtet n (%)	0	0	0	0	0	0
Gewicht						
N	146	74	220	79	43	122
Gewicht MW kg (SD)	62,6 (10,3)	61,2 (10,1)	62,1 (10,2)	62,8 (10,2)	60,6 (9,5)	62 (10,0)
Median kg	61,5	60,0	61,0	62,0	59,0	60,0
Spannweite kg	39,0; 94,0	40,0; 84,0	39,0; 94,0	(39,0; 85,0)	(40,3; 84,0)	(39,0; 85,0)
<50 kg n (%)	17 (11,6)	6 (8,1)	23 (10,5%)	9 (11,4%)	2 (4,7%)	11 (9%)
50-64 kg n (%)	73 (50,0)	44 (59,5)	117 (53,2%)	38 (48,1%)	30 (69,8%)	68 (55,7%)
65-85 kg n (%)	54 (37,0)	24 (32,4)	78 (35,5%)	32 (40,5%)	11 (25,6%)	43 (35,2%)
>85 kg n (%)	2 (1,4)	0	2 (0,9%)	0	0	0
Größe						
N	146	74	220	79	43	122
Größe MW cm (SD)	162,2 (8,0)	162,0 (8,9)	162,1 (8,3)	161,4 (8,4)	162,1 (9,1)	161,7 (8,6)
Median cm	162,0	163,0	163,0	162,0	163,0	162,5
Spannweite cm	134; 179	142,5; 178	134,0; 179,0	(134; 177)	(144; 178)	(134; 178)
Körperoberfläche						
N	146	74	220	79	43	122
Körperoberfläche MW cm (SD)	1,7 (0,2)	1,7 (0,2)	1,7 (0,2)	1,7 (0,2)	1,6 (0,2)	1,7 (0,2)
Median cm	1,7	1,7	1,7	1,7	1,6	1,6

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

	Gesamtpopulation OCTANS (ITT-Population)			OCTANS Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA- Population		
	D-VMP	VMP	Gesamt	D-VMP	VMP	Gesamt
Spannweite cm	1,25; 2,13	1,26; 2,00	1,25; 2,13	(1,2; 2,0)	(1,3; 2,0)	(1,2; 2,0)
ECOG-PS zu Baseline						
N	146	74	220	79	43	122
0 n (%)	50 (34,2)	21 (28,4)	71 (32,3%)	16 (20,3%)	10 (23,3%)	26 (21,3%)
1 n (%)	71 (48,6)	40 (54,1)	111 (50,5%)	38 (48,1%)	20 (46,5%)	58 (47,5%)
2 n (%)	25 (17,1)	13 (17,6)	38 (17,3%)	25 (31,6%)	13 (30,2%)	38 (31,1%)
Krankheitsspezifische Charakteristika						
Myelom-Typ (Immundefixation oder Serum-FLC)						
N	146	74	220	79	43	122
IgG n (%)	81 (55,5%)	45 (60,8%)	126 (57,3%)	48 (60,8%)	26 (60,5%)	74 (60,7%)
IgA n (%)	42 (28,8%)	17 (23,0%)	59 (26,8%)	18 (22,8%)	9 (20,9%)	27 (22,1%)
IgM n (%)	0	0	0	0	0	0
IgD n (%)	5 (3,4%)	1 (1,4%)	6 (2,7%)	3 (3,8%)	1 (2,3%)	4 (3,3%)
IgE n (%)	0	0	0	0	0	0
FLC n (%)	14 (9,6%)	11 (14,9%)	25 (11,4%)	9 (11,4%)	7 (16,3%)	16 (13,1%)
FLC Kappa n (%)	10 (6,8%)	7 (9,5%)	17 (7,7%)	6 (7,6%)	4 (9,3%)	10 (8,2%)
FLC Lambda n (%)	4 (2,7%)	4 (5,4%)	8 (3,6%)	3 (3,8%)	3 (7%)	6 (4,9%)
Biklonal n (%)	2 (1,4%)	0	2 (0,9%)	1 (1,3%)	0	1 (0,8%)
Negative Immundefixation n (%) b	2 (1,4%)	0	2 (0,9%)	0	0	0
Messbare Erkrankung^c						
N	146	74	220	79	43	122
Serum	84 (57,5%)	42 (56,8%)	126 (57,3%)	42 (53,2%)	22 (51,2%)	64 (52,5%)
IgG n (%)	56 (38,4%)	29 (39,2%)	85 (38,6%)	29 (36,7%)	17 (39,5%)	46 (37,7%)
IgA n (%)	26 (17,8%)	13 (17,6%)	39 (17,7%)	12 (15,2%)	5 (11,6%)	17 (13,9%)
Andere ^d n (%)	2 (1,4%)	0	2 (0,9%)	1 (1,3%)	0	1 (0,8%)
Serum und Urin	40 (27,4%)	19 (25,7%)	59 (26,8%)	25 (31,6%)	12 (27,9%)	37 (30,3%)
Nur Urin n (%)	12 (8,2%)	9 (12,2%)	21 (9,5%)	8 (10,1%)	6 (14%)	14 (11,5%)
Nur Serum FLC n (%)	10 (6,8%)	4 (5,4%)	14 (6,4%)	4 (5,1%)	3 (7%)	7 (5,7%)

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

	Gesamtpopulation OCTANS (ITT-Population)			OCTANS Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA- Population		
	D-VMP	VMP	Gesamt	D-VMP	VMP	Gesamt
ISS^e						
N	146	74	220	79	43	122
I n (%)	37 (25,3%)	19 (25,7%)	56 (25,5%)	20 (25,3%)	11 (25,6%)	31 (25,4%)
II n (%)	68 (46,6%)	32 (43,2%)	100 (45,5%)	35 (44,3%)	18 (41,9%)	53 (43,4%)
III n (%)	41 (28,1%)	23 (31,1%)	64 (29,1%)	24 (30,4%)	14 (32,6%)	38 (31,1%)
Zeit von Diagnose bis Randomisierung						
N	146	74	220	79	43	122
MW Monate (SD)	0,9 (1,3)	0,7 (0,4)	0,8 (1,1)	0,9 (1,6)	0,7 (0,4)	0,8 (1,3)
Median Monate	0,7	0,6	0,7	0,6	0,6	0,6
Spannweite Monate	(0,1; 14,6)	(0,1; 2,1)	(0,1; 14,6)	(0,2; 14,6)	(0,1; 2,1)	(0,1; 14,6)
Zahl der lytischen Knochenläsionen						
N	146	74	220	79	43	122
keine	25 (17,1%)	12 (16,2%)	37 (16,8%)	11 (13,9%)	8 (18,6%)	19 (15,6%)
1-10 n (%)	50 (34,2%)	28 (37,8%)	78 (35,5%)	28 (35,4%)	14 (32,6%)	42 (34,4%)
>10 n (%)	71 (48,6%)	34 (45,9%)	105 (47,7%)	40 (50,6%)	21 (48,8%)	61 (50%)
Myelom-assoziierte Osteopenie						
N	146	74	220	79	43	122
Ja n (%)	57 (39,0%)	35 (47,3%)	92 (41,8%)	35 (44,3%)	20 (46,5%)	55 (45,1%)
Nein n (%)	89 (61,0%)	39 (52,7%)	128 (58,2%)	44 (55,7%)	23 (53,5%)	67 (54,9%)
Anzahl extramedulläre Plasmozytome						
N	146	74	220	79	43	122
0 n (%)	126 (86,3%)	66 (89,2%)	192 (87,3%)	69 (87,3%)	39 (90,7%)	108 (88,5%)
≥1 n (%)	20 (13,7%)	8 (10,8%)	28 (12,7%)	10 (12,7%)	4 (9,3%)	14 (11,5%)
Auswertbare Beurteilung des Knochenmarks						
N	146	74	220	79	43	122
Ja n (%)	146 (100,0)	74 (100,0)	220 (100,0)	79 (100,0)	43 (100,0)	122 (100,0)
Nein n (%)	0	0	0	0	0	0

	Gesamtpopulation OCTANS (ITT-Population)			OCTANS Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA- Population		
	D-VMP	VMP	Gesamt	D-VMP	VMP	Gesamt
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie/Aspirat)						
N	146	74	220	79	43	122
<10 n (%)	5 (3,4%)	3 (4,1%)	8 (3,6%)	1 (1,3%)	1 (2,3%)	2 (1,6%)
10-30 n (%)	48 (32,9%)	28 (37,8%)	76 (34,5%)	28 (35,4%)	17 (39,5%)	45 (36,9%)
>30 n (%)	93 (63,7%)	43 (58,1%)	136 (61,8%)	50 (63,3%)	25 (58,1%)	75 (61,5%)
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie)						
N	46	27	73	29	16	45
<10 n (%)	2 (4,3%)	1 (3,7%)	3 (4,1%)	1 (3,4%)	1 (6,3%)	2 (4,4%)
10-30 n (%)	9 (19,6%)	5 (18,5%)	14 (19,2%)	7 (24,1%)	2 (12,5%)	9 (20%)
>30 n (%)	35 (76,1%)	21 (77,8%)	56 (76,7%)	21 (72,4%)	13 (81,3%)	34 (75,6%)
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Aspirat)						
N	142	70	212	77	40	117
<10 n (%)	16 (11,3%)	5 (7,1%)	21 (9,9%)	9 (11,7%)	1 (2,5%)	10 (8,5%)
10-30 n (%)	47 (33,1%)	31 (44,3%)	78 (36,8%)	26 (33,8%)	19 (47,5%)	45 (38,5%)
>30 n (%)	79 (55,6%)	34 (48,6%)	113 (53,3%)	42 (54,5%)	20 (50%)	62 (53%)
Zytopenetisches Risikoprofil^f						
N	145	74	219	78	43	121
Standard-Risiko n (%) ^e	117 (80,7%)	54 (73,0%)	171 (78,1%)	62 (78,5%)	32 (74,4%)	94 (77%)
Hohes Risiko n (%) ^h	28 (19,3%)	20 (27,0%)	48 (21,9%)	16 (20,3%)	11 (25,6%)	27 (22,1%)
del17p n (%)	15 (10,3%)	9 (12,2%)	24 (11,0%)	8 (10,1%)	5 (11,6%)	13 (10,7%)
t(4;14) n (%)	15 (10,3%)	12 (16,2%)	27 (12,3%)	8 (10,1%)	7 (16,3%)	15 (12,3%)
t(14;16) n (%)	7 (4,8%)	2 (2,7%)	9 (4,1%)	2 (2,5%)	1 (2,3%)	3 (2,5%)
Abkürzungen: cm: Zentimeter; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); kg: Kilogramm; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.						
a: Patienten, die mehreren Herkünften zugeordnet werden können, werden unter „andere“ aufgeführt.						

	Gesamtpopulation OCTANS (ITT-Population)			OCTANS Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA- Population		
	D-VMP	VMP	Gesamt	D-VMP	VMP	Gesamt
b: Beinhaltet auch Patienten ohne positive Immunfixation, aber messbarer Krankheitsaktivität im Serum FLC						
c: Beinhaltet auch Patienten ohne im Serum oder Urin messbare Krankheitsaktivität.						
d: Beinhaltet IgD, IgM, IgE und biklonale Antikörper.						
e: ISS basiert auf der Kombination von Serum-β2-Mikroglobulin und Albumin.						
f: Zytogenetisches Risiko basiert auf FISH oder einer Karyotypisierung.						
g: Probanden ohne Hochrisiko Zytogenetik						
h: Hochrisiko: Probanden, die basierend auf FISH/Karyotypisierung eine der folgenden zytogenetischen Aberrationen aufweisen: del17p, t(14;16), t(4;14)						
Quelle: Studienbericht MMY3011, Tabelle 4 und Tabelle 5 (86), Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).						

(3) Vergleich der Ergebnisse der EMA-Population mit der Gesamtpopulation

Um besser abschätzen zu können, ob der Einschluss möglicherweise noch für eine ASCT geeigneter Patienten die Ergebnisse für die Gesamtstudienpopulation beeinflusst, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation denen der Subgruppe *EMA-Population*, die eine sehr hohe Übereinstimmung mit der Zielpopulation hat, gegenübergestellt. Die Tabelle 4-18 (ALCYONE), bzw. Tabelle 4-19 (OCTANS) zeigt die Ergebnisse anhand des finalen Datenschnittes der gesamten Studienpopulation im Vergleich zu den Ergebnissen der von der EMA angeforderten Subgruppe auf Endpunktebene.

Tabelle 4-18: Übersicht über die Ergebnisse der Studie ALCYONE mit D-VMP vs. VMP

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
ALCYONE Gesamte Studienpopulation (D-VMP vs. VMP), Finaler Datenschnitt	ALCYONE Subgruppe EMA-Definition „ASCT- Nichteignung“ EMA-Population (D-VMP vs. VMP), Finaler Datenschnitt
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a	Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a
Mortalität	
Gesamtüberleben	
82,96 vs. 53,58 Monate HR = 0,65; 95 %-KI: [0,53; 0,80]; p < 0,0001	74,05 vs. 52,76 Monate HR = 0,69; 95 %-KI: [0,55; 0,86]; p = 0,0011
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben (PFS)	
36,40 vs. 19,28 Monate HR = 0,43; [0,36; 0,51]; p < 0,0001	33,64 vs. 19,45 Monate HR = 0,48; [0,39; 0,59]; p < 0,0001
Ansprechen	
≥CR: 46,0 % vs. 25,3 % OR = 2,53; [1,84; 3,49]; p < 0,0001	≥CR: 45,4 % vs. 26,7% OR = 2,29; [1,60; 3,28]; p < 0,0001

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
ALCYONE Gesamte Studienpopulation (D-VMP vs. VMP), Finaler Datenschnitt	ALCYONE Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population (D-VMP vs. VMP), Finaler Datenschnitt
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a	Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a
≥VGPR: 73,4 % vs. 49,7 % OR = 2,79; [2,04; 3,83]; p < 0,0001	≥VGPR: 72,5 % vs. 51,1 % OR = 2,52; [1,77; 3,61]; p < 0,0001
MRD-Negativität (10⁻⁵)	
28,3 % vs. 7,0 % OR = 5,23; [3,27; 8,36]; p < 0,0001	27,8 % vs. 8,1 % OR = 4,35; [2,61; 7,24]; p < 0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie	
66,76 vs. 25,86 Monate HR= 0,37; [0,30; 0,45]; p < 0,0001	72,51 vs. 26,51 Monate HR = 0,40; [0,31; 0,50]; p < 0,0001
EQ-5D VAS Verbesserung/Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15	
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	<i>EQ 5D VAS Verbesserung</i> 8,51 vs. 11,99 Monate HR = 1,31; [1,01; 1,69]; p = 0,0418
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 10	
<i>Fatigue Verschlechterung</i> 45,93 vs. 17,05 Monate HR = 0,78; [0,61; 0,999]; p = 0,0488 <i>Schmerz Verschlechterung</i> 79,47 vs. 33,38 Monate HR = 0,75; [0,57; 0,98]; p = 0,0325	Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand - Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 10	
<i>Verschlechterung</i> 85,78 vs. 44,45 Monate HR = 0,72; [0,54; 0,95]; p = 0,0226	Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 10	
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	<i>Physische Funktion Verschlechterung</i> NA vs. 42,61 Monate HR = 0,70; [0,51; 0,98]; p = 0,0357
Verträglichkeit	
Schwerwiegende UE	
35,91 vs. 41,13 Monate HR= 1,17; [0,91; 1,50]; p = 0,2164	29,14 vs. 45,47 Monate HR = 1,22; [0,93; 1,61]; p = 0,1571
Schwere UE CTCAE-Grad ≥3	
0,61 vs. 0,95 Monate HR= 1,07; [0,90; 1,27]; p = 0,4586	0,53 vs. 0,95 Monate HR = 1,10; [0,91; 1,34]; p = 0,3165
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
ALCYONE Gesamte Studienpopulation (D-VMP vs. VMP), Finaler Datenschnitt	ALCYONE Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population (D-VMP vs. VMP), Finaler Datenschnitt
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a	Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a
NA vs. NA Monate HR= 0,48; [0,26; 0,86]; p = 0,0134	NA vs. NA Monate HR: 0,43; [0,22; 0,82]; p = 0,0111
UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)	
NA vs. 45,47 Monate HR= 0,81; [0,51; 1,29]; p = 0,3823	NA vs. 45,47 Monate HR = 0,76; [0,46; 1,25]; p = 0,2772
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen	
Jegliche UE: n/N = 99/346 (28,6 %)	Jegliche UE: n/N = 80/271 (29,5 %)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathien	
Jegliche UE: NA vs. NA Monate HR = 0,74; 95 %-KI: [0,57; 0,96]; p = 0,0240	Jegliche UE: NA vs. NA Monate HR = 0,67; 95 %-KI: [0,50; 0,89]; p = 0,0069
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Anämie	
Jegliche UE: NA vs. NA Monate HR = 0,69; 95 %-KI: [0,53; 0,90]; p = 0,0056	Jegliche UE: NA vs. NA Monate HR = 0,69; 95 %-KI: [0,51; 0,94]; p = 0,0170
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Jegliche UE: 6,37 vs. 10,64 Monate HR = 1,43; 95 %-KI: [1,17; 1,74]; p = 0,0005 Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 : NA vs. 41,13 Monate HR = 1,43; 95 %-KI: [1,00; 2,03]; p = 0,0484 Schwerwiegende UE: NA vs. 41,13 Monate HR = 1,79; 95 %-KI: [1,23; 2,61]; p = 0,0024	Jegliche UE: 6,24 vs. 9,82 Monate HR = 1,39; 95 %-KI: [1,11; 1,75]; p = 0,0042 Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 : 83,28 vs. NA Monate HR = 1,55; 95 %-KI: [1,05; 2,30]; p = 0,0279 Schwerwiegende UE: 83,28 vs. NA Monate HR = 2,15; 95 %-KI: [1,39; 3,32]; p = 0,0006
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Hypertonie	
Jegliche UE: NA vs. NA Monate HR = 3,27; 95 %-KI: [1,65; 6,47]; p = 0,0007	Jegliche UE: NA vs. NA Monate HR = 4,21; 95 %-KI: [1,84; 9,63]; p = 0,0007
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Covid-19	
Jegliche UE: n/N = 31/346 (9,0 %)	Jegliche UE: n/N = 26/271 (9,6 %)
a: Es werden die Ergebnisse der Endpunkte zum finalen Datenschnitt berichtet. Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Beobachtungen;	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
ALCYONE Gesamte Studienpopulation (D-VMP vs. VMP), Finaler Datenschnitt	ALCYONE Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population (D-VMP vs. VMP), Finaler Datenschnitt
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a	Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a
<p>N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; NEC: Nicht an anderer Stelle klassifiziert (Not Elsewhere Classified); OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SMQ: Standardisierte MedDRA Abfrage (standardised MedDRA Queries); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison; vs: versus.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>	

Tabelle 4-19: Übersicht über die Ergebnisse der Studie OCTANS mit D-VMP vs. VMP

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
OCTANS Gesamte Studienpopulation (D-VMP vs. VMP), Finaler Datenschnitt	OCTANS Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population (D-VMP vs. VMP), Finaler Datenschnitt
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a	Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a
Mortalität	
Gesamtüberleben	
NA vs. NA Monate HR = 0,60; 95 %-KI: [0,35; 1,03]; p = 0,0627	NA vs. NA Monate HR = 0,52; 95 %-KI: [0,26; 1,04]; p = 0,0641
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben (PFS)	
38,67 vs.19,15 Monate HR = 0,35; 95 %-KI: [0,23; 0,52]; p < 0,0001	41,30 vs.19,15 Monate HR = 0,34; 95 %-KI: [0,20; 0,59]; p < 0,0001
Ansprechen	
≥CR: 46,6 % vs. 18,9 % OR = 3,90; 95 %-KI: [1,99; 7,66]; p < 0,0001 ≥VGPR: 80,1 % vs. 47,3 % OR = 4,39; 95 %-KI: [2,37; 8,11]; p < 0,0001	≥CR: 44,3 % vs. 18,6% OR = 3,48; 95 %-KI: [1,43; 8,45]; p = 0,0047 ≥VGPR: 77,2 % vs. 53,5 % OR = 2,95; 95 %-KI: [1,33; 6,54]; p = 0,0071
MRD-Negativität (10⁻⁵)	
40,4 % vs. 10,8 % OR = 6,03; 95 %-KI: [2,65; 13,73]; p < 0,0001	36,7 % vs. 11,6 % OR = 4,41; 95 %-KI: [1,56; 12,45]; p = 0,0033
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie	
46,82 vs. 20,57 Monate HR = 0,31; 95 %-KI: [0,20; 0,46]; p < 0,0001	NA vs. 19,74 Monate HR = 0,27; 95 %-KI: [0,15; 0,49]; p < 0,0001

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
OCTANS Gesamte Studienpopulation (D-VMP vs. VMP), Finaler Datenschnitt	OCTANS Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population (D-VMP vs. VMP), Finaler Datenschnitt
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a	Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a
EQ-5D VAS Verbesserung/Verschlechterung, MCID \geq 15	
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 \geq 10	
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand - Verbesserung/Verschlechterung, MCID \geq 10	
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Verbesserung/Verschlechterung, MCID \geq 10	
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Verbesserung, MCID \geq 10, Kognitive Funktion	
38,83 vs. 8,61 Monate HR = 0,56; 95 %-KI: [0,36; 0,85]; p = 0,0073	22,18 vs. 5,58 Monate HR = 0,51; 95 %-KI: [0,29; 0,89]; p=0,0177
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 UE	
20,96 vs. 15,24 Monate HR = 1,12; 95 %-KI: [0,72; 1,75]; p = 0,6195	29,40 vs. NA Monate HR = 1,09; 95 %-KI: [0,61; 1,96]; p = 0,7635
Schwere UE CTCAE-Grad \geq 3	
0,38 vs. 0,66 Monate HR = 1,32; 95 %-KI: [0,96; 1,82]; p = 0,0836	0,39 vs. 0,49 Monate HR = 1,04; 95 %-KI: [0,69; 1,59]; p = 0,8404
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)	
NA vs. 17,48 Monate HR = 0,59; 95 %-KI: [0,16; 2,19]; p = 0,4329	NA vs. NA Monate HR: NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)	
NA vs. 17,48 Monate HR = 1,38; 95 %-KI: [0,54; 3,51]; p = 0,4953	NA vs. NA Monate HR = 7,42; 95 %-KI: [0,97; 56,60]; p = 0,0533
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsreaktionen	
Jegliche UE: n/N = 48/144 (33,3 %)	Jegliche UE: n/N = 28/77 (36,4 %)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
OCTANS Gesamte Studienpopulation (D-VMP vs. VMP), Finaler Datenschnitt	OCTANS Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population (D-VMP vs. VMP), Finaler Datenschnitt
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a	Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a
Jegliche UE: 2,30 vs. 4,40 Monate HR = 1,51; 95 %-KI: [1,03; 2,22]; p = 0,0354 Schwere UE CTCAE-Grad \geq 3: NA vs. 16,59 Monate HR = 1,44; 95 %-KI: [0,88; 2,35]; p = 0,1464 Schwerwiegende UE: NA vs. NA Monate HR = 3,10; 95 %-KI: [1,31; 7,34]; p = 0,0102	Jegliche UE: 1,74 vs. NA Monate HR = 1,88; 95 %-KI: [1,09; 3,21]; p = 0,0221 Schwere UE CTCAE-Grad \geq 3: 22,54 vs. 16,59 Monate HR = 2,10; 95 %-KI: [1,04; 4,26]; p = 0,0391 Schwerwiegende UE: NA vs. NA Monate HR = 4,37; 95 %-KI: [1,31; 14,58]; p = 0,0163
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Thrombozytopenie	
Jegliche UE: 0,46 vs. 0,72 Monate HR = 1,44; 95 %-KI: [1,02; 2,03]; p = 0,0382	Jegliche UE: 0,49 vs. 0,72 Monate HR = 1,32; 95 %-KI: [0,84; 2,08]; p = 0,2252
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie	
Schwere UE CTCAE-Grad \geq 3: NA vs. 5,78 Monate HR = 0,77; 95 %-KI: [0,50; 1,19]; p = 0,2388	Schwere UE CTCAE-Grad \geq 3: NA vs. 3,38 Monate HR = 0,53; 95 %-KI: [0,30; 0,93]; p = 0,0274
a: Es werden die Ergebnisse der Endpunkte zum finalen Datenschnitt berichtet. Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; NEC: Nicht an anderer Stelle klassifiziert (Not Elsewhere Classified); OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SMQ: Standardisierte MedDRA Abfrage (standardised MedDRA Queries); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison; vs: versus. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).	

Zusammenfassung EMA-Analyse

Die EMA stellte bei der Bewertung der Zusatzanalyse der Studie ALCYONE fest, dass die Ergebnisse der dort präsentierten Subgruppe vollständig konsistent mit denen der gesamten Studienpopulation sind (95). Unter Berücksichtigung der Zusatzanalysen sprach die EMA auf Basis der gesamten Studienpopulation eine positive Empfehlung für eine Zulassung aus. Im Zulassungsprozess der EMA wurde der 2. Datenschnitt der Studie ALCYONE verwendet.

Die in Tabelle 4-18 und Tabelle 4-19 dargestellten Ergebnisse der Gegenüberstellung basieren auf dem finalen Datenschnitt der Studien ALCYONE und OCTANS und sind jeweils konsistent mit denen der gesamten Studienpopulation.

In der initialen Nutzenbewertung der Studie ALCYONE (91) sowie der Nutzenbewertung der Studie MAIA (113) konnte bereits die Konsistenz der Ergebnisse zwischen den beiden Populationen für den 1. bis 4. Datenschnitt der Studie ALCYONE gezeigt werden.

Die Ergebnisse der zwei Populationen sind somit bei verschiedenen Studien im Anwendungsgebiet (ALCYONE und OCTANS) und über verschiedene Datenschnitte hinweg konsistent, sowohl bei Wirksamkeits- als auch bei Verträglichkeitsendpunkten. In allen zusatznutzenbegründenden Endpunkten treten vergleichbare Ergebnisse auf. Der Verlust der Signifikanz in der *EMA-Population* in einigen Endpunkten 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.

ASCT-Nichteignung in der Studie OCTANS

Die Analyse der Subgruppe *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“* zeigt, dass der Anteil an Patienten, die nach EMA-Definition nicht für eine ASCT geeignet sind, in der Studie OCTANS deutlich niedriger ist als in der Studie ALCYONE. Im Folgenden wird auf mögliche Ursachen und das Vorgehen in der vorliegende Nutzenbewertung eingegangen.

Zunächst sei darauf hingewiesen, dass die Subgruppe *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“* für die Studie OCTANS keinerlei Relevanz für den Zulassungsprozess hatte und rein für die vorliegende Nutzenbewertung aus Konsistenzgründen post hoc analysiert wurde.

Der größte Unterschied zwischen den beiden Studien ist die Herkunft der Studienteilnehmer und der Ort der Durchführung der Studien: Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine globale Studie, die in insgesamt 162 Studienzentren rekrutiert hat. Die Teilnehmer sind überwiegend weiß. Die Studie OCTANS wird hingegen regional begrenzt im asiatisch-pazifischen Raum durchgeführt. Die Teilnehmer sind alle asiatischer Herkunft und 76 % werden in Studienzentren in China behandelt.

Es wird im Folgenden die Versorgung des neudiagnostizierten Multiplen Myeloms im asiatisch-pazifischen Raum und insbesondere China im Vergleich zu Europa und Deutschland betrachtet.

Für den regionalen Vergleich liegt eine retrospektive Analyse der Datenbasis des Worldwide Network of Blood and Marrow Transplantation (WBMT) für die Jahre 2006 – 2015 vor (127). Für das Jahr 2015 sind für Europa 10.798 autologe Stammzelltransplantationen dokumentiert, die dem Multiplen Myelom zugeschrieben werden. Ausgehend von einer Inzidenz von 48.549,73 ergibt sich daraus ein Anteil von 22,24 % der inzidenten Patienten, die eine ASCT erhalten haben. Für den asiatisch-pazifischen Raum wurden im Jahr 2015 2.790 autologe Stammzelltransplantationen dokumentiert. Ausgehend von einer Inzidenz von 47.447,92 ergibt sich daraus ein Anteil von 5,88 % der inzidenten Patienten, die eine ASCT erhalten haben. Der regionale Vergleich des WBMT gibt einen ersten Hinweis auf Unterschiede in der Versorgung

mit ASCT im Multiplen Myelom zwischen Europa und dem Asiatisch-Pazifischen Raum. Die Daten haben jedoch einige Limitationen. Vor allem die zugrundeliegenden Inzidenzdaten sind mit hoher Unsicherheit behaftet, da es sich um rohe Inzidenzen handelt, die die Altersstruktur der Bevölkerung nicht einbeziehen. Außerdem ist besonders für Länder mit niedrigen und mittleren Einkommen von einer Unterschätzung der Fallzahlen auszugehen, da entsprechende Register kaum verfügbar bzw. weniger umfangreich sind (128). Die Publikation des WBMT merkt daher an, dass die Angaben zur Inzidenz als grobe Schätzung verstanden werden sollten. Vor diesem Hintergrund werden zusätzlich Daten der *Chinese Blood and Marrow Transplantation Registry Group (CBMTRG)* (129) und Daten der *European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)* (130) verglichen.

Chinese Blood and Marrow Transplantation Registry (CBMTR):

Das CBMTR ist ein nationales Register, das seit 2007 Daten zur hämatopoetischen Stammzelltransplantation in China sammelt. In den Bericht von 2019 fließen Daten von 149 Transplantationsteams aus 27 Provinzen, Gemeinden und autonomen Regionen ein. Im Bericht wird nicht zwischen erster Transplantation und wiederholten Transplantationen unterschieden (129).

In der Indikation des Multiplen Myeloms werden im Jahr 2019 1.112 autologe Stammzelltransplantationen erfasst.

Dem gegenüber stehen gemäß der Global Burden of Disease Study 2019 18.793,68 Neuerkrankungen im Jahr 2019 in China (131). Dies entspricht einem Anteil von 5,9 % neuerkrankter Patienten, die eine ASCT erhalten (132).

European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)

Um die Versorgung des multiplen Myeloms mit ASCT in Deutschland abzubilden und mit den zuvor gezeigten chinesischen Daten zu vergleichen, wird auf den jährlichen Report der EBMT von 2019 zurückgegriffen (130, 133). In den Report fließen Daten von 116 Transplantationsteams aus Deutschland ein, die insgesamt 3.582 erste autologe Stammzelltransplantationen berichtet haben. Der Anteil der ASCT, die zur Behandlung einer Plasmazellerkrankungen durchgeführt wurden beträgt laut Report 55 %. Davon sind 96,8 % dem Multiplen Myelom zuzuschreiben. Die Anzahl der in Deutschland zur Behandlung des Multiplen Myeloms durchgeführten ASCT beträgt somit schätzungsweise 1.907 (130, 132, 133).

Die Abfrage der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) weist 6.690 Neuerkrankungen in der Indikation des Multiplen Myeloms in Deutschland aus (134). Daraus ergibt sich insgesamt ein Anteil von 28,5 % neuerkrankter Patienten, die eine ASCT erhalten haben.

Die Schätzungen weisen Limitationen auf. Für die vorliegenden Berechnung wird die Annahme getroffen, dass alle ASCT bei Patienten in der ersten Therapielinie durchgeführt werden. Dies kann zu einer geringfügigen Überschätzung führen. Weiterhin werden alle Neuerkrankungen für die Berechnung herangezogen, unabhängig von der tatsächlichen Transplantationseignung

der Patienten. Somit liegt die Annahme zugrunde, dass der Anteil an Patienten, der für eine ASCT geeignet sind im Asiatisch-Pazifischen Raum und Europa bzw. China und Deutschland annähernd gleich verteilt ist. Dies kann sowohl zu einer Über- als auch einer Unterschätzung der Anteile führen. Auf Basis der vorliegenden Daten konnte zudem für China nicht zwischen erster und wiederholter Transplantation unterschieden werden, was zu einer Überschätzung des Anteils führen kann. Die Anzahl der Neuerkrankungen in China in 2019 basiert zudem wie im Bericht der WBMT (127) auf den Daten der *Global Burden of Disease Study*. Die von der WBMT genannten Limitationen gelten daher analog für die Berechnungen zum Anteil neuerkrankter Patienten in China, die eine ASCT erhalten haben. Dies kann sowohl zu einer Über- als auch einer Unterschätzung führen.

Trotz der aufgeführten Limitationen zeigt sich über die regionalen und nationalen Daten hinweg sehr konsistent ein deutlicher Unterschied in der Versorgung des neudiagnostizierten Multiplen Myeloms mit ASCT im Asiatisch-Pazifischen Raum vs. Europa. Dies zeigte sich übereinstimmend auch beim Vergleich der Vortherapien in den Studien CASTOR und LEPUS (135). Bei der Studie CASTOR handelt es sich um eine globale Studie, die Studie LEPUS wurde bei ansonsten vergleichbarem Studiendesign hingegen in einer chinesischen Population durchgeführt. In der Studie CASTOR hatten etwa 60 % zuvor eine ASCT erhalten, in der Studie LEPUS hingegen nur 20 %.

Zusammenfassend kann aufgrund der Datenlage zur Versorgung des Multiplen Myeloms mit ASCT in China bzw. dem asiatisch-pazifischen Raum angenommen werden, dass sich die Versorgung mit ASCT in Deutschland im Vergleich zu China bzw. dem asiatisch-pazifischen Raum deutlich unterscheidet. Somit ist nicht auszuschließen, dass die Beurteilung der ASCT-Nichteignung der Patientenpopulation der Studie OCTANS, insbesondere der Patienten im Alter zwischen 65-74 Jahren, von einer Beurteilung nach aktuellen Kriterien in Deutschland und den Kriterien der EMA-Subgruppe abweicht. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass in die Studie OCTANS auch Patienten eingeschlossen wurden, die nach aktuellen Kriterien in Deutschland möglicherweise eine ASCT erhalten hätten. Die Höhe des Anteils ist nicht abschließend zu bestimmen. Da die Studie OCTANS aufgrund von Studiendesign, Intervention und Komparator jedoch grundsätzlich die Kriterien für die Berücksichtigung in der Nutzenbewertung erfüllt und die Ergebnisse sowohl konsistent zur Studie ALCYONE als auch konsistent zwischen der OCTANS Studienpopulation und der Subgruppe EMA-Population sind, wird die Studie für die vorliegende Nutzenbewertung dargestellt.

Gesamtschau

Zur Einschätzung der Repräsentativität der Studienpopulation für die Zielpopulation bezüglich der ASCT-Nichteignung wurde untersucht, ob die Ergebnisse der Subgruppe *EMA-Population* vergleichbar mit denen der gesamten Studienpopulation sind. Dazu wurden die Ergebnisse gegenübergestellt und deskriptiv verglichen. Für die Studie OCTANS wurde zudem die Versorgung mit ASCT im Asiatisch-Pazifischen Raum bzw. China mit Europa bzw. Deutschland verglichen.

Die gesamte Studienpopulation der Studien ALCYONE und OCTANS und die jeweilige Subgruppe *EMA-Population* zeigen über alle Endpunkte hinweg konsistent vergleichbare Ergebnisse auf. Dies zeigt sich für die Studie ALCYONE zudem über verschiedene Datenschnitte hinweg.

Für die Studie OCTANS liegt, aufgrund der Gegebenheiten des Versorgungskontextes, jedoch eine größere Unsicherheit hinsichtlich der ASCT-Nichteignung vor.

In der Gesamtschau zeigt der Vergleich der Subgruppe EMA-Population mit der Gesamtpopulation in Bezug auf die Patientencharakteristika und die Ergebnisse, dass sich über beide Studien und diverse Datenschnitte hinweg ein konsistentes Bild zeigt. Dies bestätigt das Bild aus der ersten Nutzenbewertung von D-VMP vs. VMP (91), in der die Konsistenz zwischen EMA-Population und Gesamtpopulation laut Tragenden Gründen ein wesentlicher Grund für das Heranziehen der Gesamtpopulation durch den G-BA darstellte (1). Aufgrund dieser Datenlage ist es unwahrscheinlich, dass die gesamte Studienpopulation durch den Einschluss von Patienten, die möglicherweise als geeignet für eine ASCT einzuschätzen wären, für die Studie ALCYONE verzerrt ist.

Aufgrund der Gegebenheiten des Versorgungskontextes liegt hinsichtlich der ASCT-Nichteignung in der Studie OCTANS jedoch insgesamt eine größere Unsicherheit vor. Unsicherheiten von medizinischen Gesichtspunkten, die sich aus dem Versorgungskontext ergeben, wurden zuletzt auch im Nutzenbewertungsverfahren zu Daratumumab anhand der Studie LEPUS diskutiert (8, 9). Es ist nicht auszuschließen, dass Patienten der Studie OCTANS nach Maßstäben des deutschen Versorgungskontextes im Vergleich zum asiatisch-pazifischen Versorgungskontext teilweise als ASCT geeignet eingeschätzt worden wären.

Zusammenfassend wird die gesamte Studienpopulation der Studie ALCYONE als repräsentativ für die Zielpopulation angesehen und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Aufgrund der Unsicherheit bezüglich der ASCT-Nichteignung der Studienpopulation der Studie OCTANS und der damit verbundenen fraglichen Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird, wird die Studie zwar vollständig zur Nutzenbewertung dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

4.3.1.2.1.3 Intervention

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

Daratumumab

In Zyklus 1 (Länge: 42 Tage) erfolgt die Gabe von 16 mg/kg KG i.v. oder 1.800 mg s.c. Daratumumab an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29, 36. In den Zyklen 2 bis 9 (Länge: 42 Tage) erfolgt die Gabe von 16 mg/kg KG i.v. oder 1.800 mg s.c. an den Tagen 1 und 22. Ab Zyklus 10 (Länge: 28 Tage) erfolgt die Gabe von 16 mg/kg KG i.v. oder 1800 mg s.c. an Tag 1.

Bortezomib

In Zyklus 1 (Länge: 42 Tage) erfolgt die Gabe von 1,3 mg/m² KOF s.c. Bortezomib an den

Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32. In den Zyklen 2 bis 9 (Länge: 42 Tage) erfolgt die Gabe von $1,3 \text{ mg/m}^2$ KOF s.c. an den Tagen 1, 8, 22, 29.

Melphalan

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

Prednison

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

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

Daratumumab

In Zyklus 1 (Länge: 42 Tage) erfolgt die Gabe von 16 mg/kg KG i.v. oder 1800 mg s.c. Daratumumab an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29, 36. In den Zyklen 2 bis 9 (Länge: 42 Tage) erfolgt die Gabe von 16 mg/kg KG i.v. oder 1.800 mg s.c. an den Tagen 1 und 22. Ab Zyklus 10 (Länge: 28 Tage) erfolgt die Gabe von 16 mg/kg KG i.v. oder 1800 mg s.c. an Tag 1.

Bortezomib

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

Melphalan

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

Prednison

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

4.3.1.2.1.4 Vergleichstherapie

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

Bortezomib

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

Melphalan

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

Prednison

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

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

Bortezomib

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

Melphalan

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

Prednison

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

Eignung des verwendeten Dosierungsregimes von Bortezomib in der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird von Seiten des G-BA unter anderem eine Kombination aus Bortezomib, Melphalan und Prednison (VMP) festgelegt. Das in den Studien ALCYONE und OCTANS verwendete VMP-Dosierungsregime weicht von dem in der Fachinformation zu Velcade (Bortezomib) aufgeführten VMP-Dosierungsregime ab.

In der vorherigen Nutzenbewertung von D-VMP im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden die Hintergründe für die Modifikation der Bortezomib-Dosierung im Kontrollarm ausführlich im Dossier dargelegt (91). Hierzu wurden unter anderem die klinische Rationale für die Modifikation beleuchtet, die Relevanz der medianen kumulativen Bortezomib-Dosis für den Therapieerfolg erläutert und ein historischer Vergleich mit Individualdaten vorgelegt. Im Folgenden werden die Art, Gründe und Auswirkungen der Modifikation sowie die Verwendung des VMP-Dosierungsregimes laut aktuellen Leitlinien noch einmal zusammengefasst und es wird dargelegt, dass die Modifikation eine sachgerechte Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.

Art der Modifikation

Das Dosierungsregime des VMP-Armes der Studien ALCYONE und OCTANS unterscheidet sich in der Häufigkeit der geplanten zweimal wöchentlichen Gabe von Bortezomib in der Anfangsphase der Therapie. Im VISTA-VMP-Dosierungsregime wird Bortezomib während der ersten vier Zyklen zweimal wöchentlich verabreicht, im ALCYONE- bzw. OCTANS-VMP-Dosierungsregime wird Bortezomib nur im ersten Zyklus zweimal wöchentlich verabreicht. Beide VMP-Dosierungsregime bestehen übereinstimmend aus neun Zyklen und haben eine Zykluslänge von jeweils sechs Wochen. Es gibt keine Unterschiede in der Dosierung von Bortezomib mit $1,3 \text{ mg/m}^2$, Melphalan mit 9 mg/m^2 und Prednison mit 60 mg/m^2 . Die Häufigkeit der Melphalan- und Prednison-Gaben sind übereinstimmend. Die Möglichkeit der Dosisänderungen aufgrund von unerwünschten Ereignissen sind in beiden Armen gleich.

Der Unterschied in der Gabe von Bortezomib im ALCYONE-VMP-Arm und im VISTA-VMP-Arm ist in Abbildung 4-2 dargestellt.

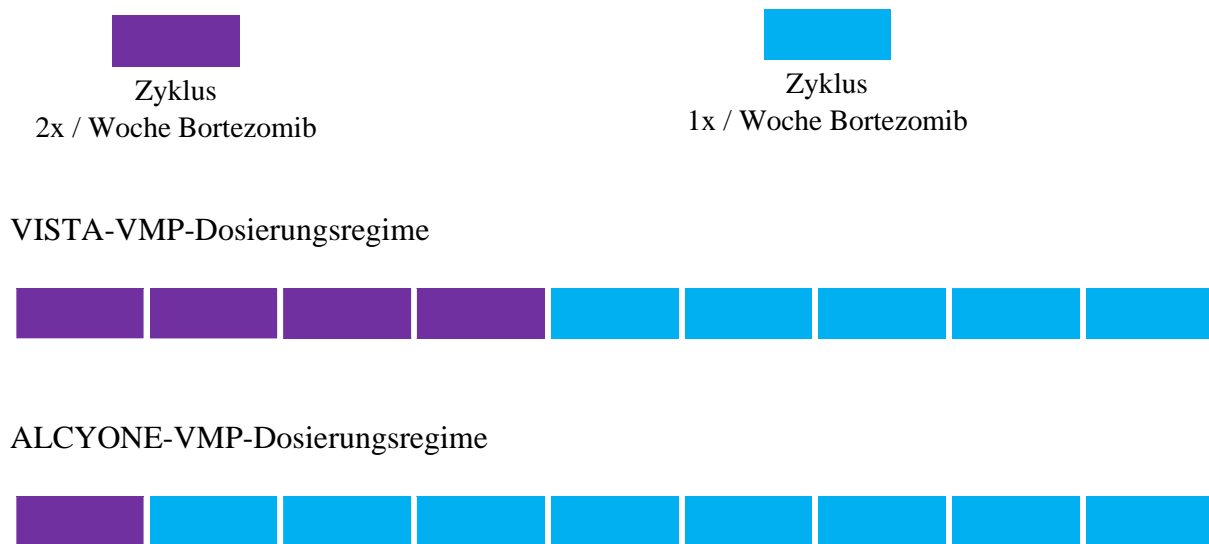


Abbildung 4-2: VMP-Dosierungsregime in den Studien ALCYONE und VISTA

Gründe der Modifikation der Bortezomib-Dosierung in VMP-Regimen

In der Zulassungsstudie VISTA wurde ein Regime aus VMP gegen MP verglichen. Auf der Basis dieser Studie erhielt VELCADE (Bortezomib) im Jahr 2008 die Zulassung in dem hier diskutierten Anwendungsgebiet. Der Hauptgrund für Dosismodifikationen von Bortezomib während einer Therapie ist das Auftreten von peripheren sensorischen Neuropathien. In der Studie VISTA trat dieses unerwünschte Ereignis sehr häufig auf (CTCAE-Grad 1-4; 47 %, CTCAE-Grad 3-4; 13 %) und führte auch zu Therapieabbrüchen von Bortezomib (11 %) (136, 137). Periphere sensorische Neuropathien traten in der Studie VISTA im Median nach 3-4 Zyklen auf und können zu einem therapielimitierenden Faktor werden (138).

Seit der Zulassung der VMP-Therapie im Jahre 2008 wurde in verschiedenen Studien untersucht, welche Dosierung das Verträglichkeitsprofil optimiert. Es wurden unter anderem in der Studie GIMEMA MM-03-05 der Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) und der Studie GEM2005MAS65 der Programa Español de tratamientos en Hematología (PETHEMA) modifizierte VMP-Dosierungsregime angewendet, in denen die zweimal wöchentliche Bortezomib-Gabe verändert wurde (136, 139-142). Zusammenfassend zeigen die Arbeiten, dass sich die Ergebnisse von, im Vergleich zu dem VISTA-VMP-Dosierungsregime modifizierten, VMP-Dosierungsregimen hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der medianen kumulativen Bortezomib-Dosis nicht wesentlich unterscheiden (136). Die vergleichbaren medianen kumulativen Bortezomib-Gesamtdosen beruhten auf der geringeren Anzahl an Abbrüchen und Dosisreduktionen in den modifizierten VMP-Dosierungsregimen (136). Die mediane kumulative Bortezomib-Dosis war in der Studie VISTA mit dem Gesamtüberleben assoziiert (143). Periphere sensorische Neuropathien sowie damit zusammenhängende Dosisreduktionen oder Therapieabbrüche traten in den modifizierten VMP-Dosierungsregimen seltener auf (136).

Rationale für das ALCYONE- bzw. OCTANS-Dosierungsregime

Zum Zeitpunkt der Studienplanung in den Jahren 2012-2014 setzte sich die Studienleitung von Janssen zusammen mit medizinischen Fachexperten intensiv mit Studienergebnissen und Erfahrungen auseinander, die zu verschiedenen VMP-Dosierungsregimen existieren. Als Principal Investigator konnte Frau Dr. Mateos für die Studie ALCYONE gewonnen werden. Sie war bereits an verschiedenen VMP-Studien beteiligt und hat sehr viel zum VMP-Therapie regime veröffentlicht. In der Studie ALCYONE sollte ein VMP-Dosierungsregime verwendet werden, das im Vergleich zum VISTA-VMP-Dosierungsregime bei gleichwertiger Wirksamkeit ein verbessertes Verträglichkeitsprofil aufweisen sollte. Bei der Studienplanung wurden daher Dosierungsregime betrachtet, in denen die Gabe von Bortezomib als Kombinationspartner im VMP-Regime in einer niedrigeren Frequenz verabreicht wurde. Als Ergebnis dieses Prozesses wurde daher in der Studie ALCYONE ein eigenständiges VMP-Dosierungsregime verwendet, welches sich sowohl vom VMP-Dosierungsregime der Fachinformation (VISTA Zulassungsstudie) als auch den zuvor in Studien untersuchten Protokollen unterscheidet. Eine detaillierte Beschreibung der Studie VISTA findet sich in Anhang 4-H der Erstbewertung (91).

Basierend auf der vorher beschriebenen Datenlage wurde ein Studiendesign gewählt, das die neueren Erkenntnisse der modifizierter VMP-Dosierungsregime aus den Studien GIMEMA MM-03-05 und GEM2005MAS65 mit einbezog und vereinte. Die zweimal wöchentliche Bortezomib-Gabe im ersten Zyklus der Studie GEM2005MAS65 wurde übernommen, um eine rasche Reduktion der Tumormasse und ein schnelles Ansprechen der Therapie, mit einhergehender rascher Linderung der Krankheitssymptome zu erreichen. Anschließend wurde für 8 Zyklen auf eine einmal wöchentliche Bortezomib-Gabe reduziert, sodass insgesamt 9 Zyklen, wie in den Studien GIMEMA MM-03-05 bzw. VISTA, verabreicht wurden. Das modifizierte ALCYONE-VMP-Dosierungsregime sollte so zum einen die Verbesserung der Lebensqualität im VMP-Therapiearm nicht einschränken und das Auftreten von unerwünschten

Ereignissen vermeiden, die zu Dosismodifikation oder gar Therapieabbruch führen, bei gleichwertiger Wirksamkeit.

In der vorherigen Nutzenbewertung von D-VMP im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde ein historischer Vergleich basierend auf Individualdaten der jeweiligen VMP-Arme der Studien VISTA und ALCYONE vorgelegt (91). Aufgrund der hohen Qualität der Phase III Studien, dem Vorliegen von Individualdaten, der vergleichbaren Studienpopulationen und Nachbeobachtungsdauer konnte mit Hilfe eines multivariablen Cox Proportional Hazard-Modells ein belastbarer und niedrig verzerrter Vergleich dargestellt werden.

Die Betrachtung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben zeigt nahezu identische Überlebenskurven in den beiden VMP-Behandlungsarmen. Es zeigen sich keine Unterschiede im Vergleich der kumulativen Bortezomib-Dosis des ALCYONE-VMP-Armes (42 mg/m²) mit dem des zulassungskonformen VISTA-VMP-Armes (39 mg/m²). Die Kürzung der Anzahl an Zyklen, in denen Bortezomib zweimal wöchentlich verabreicht wird, führt im ALCYONE-VMP-Arm nicht zu einer niedrigeren kumulativen Bortezomib-Dosis. Die Reduktion des M-Proteins im ersten Zyklus und den darauffolgenden Zyklen ist zwischen beiden VMP-Armen vergleichbar.

Im Vergleich der unerwünschten Ereignisse beider VMP-Arme zeigt sich in allen Schweregraden eine Risikoreduktion für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen um 30 % - 40 % zugunsten des ALCYONE-VMP-Arms. In der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* bzw. der PT *Periphere sensorische Neuropathie* zeigt sich in der Kategorie Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen eine Risikoreduktion für das Auftreten um jeweils mindestens 70 %. In der SOC *Erkrankung des Gastrointestinaltrakts* bzw. der PT *Diarrhoe* kommt es bei den Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen zu einer Risikoreduktion für das Auftreten um 98 % bzw. 100 %.

Der historische Vergleich bestätigt die Vergleichbarkeit der Wirksamkeitsergebnisse beider VMP-Dosierungsregime hinsichtlich Gesamtüberleben und Verringerung des M-Proteins. Beide VMP-Dosierungsregime zeigen vergleichbare mediane kumulative Bortezomib-Dosen. Der ALCYONE-VMP-Arm ist jedoch dem VISTA-VMP-Arm in der Endpunktkategorie Verträglichkeit konsistent und darüber hinaus zum Teil dramatisch überlegen.

Leitlinien

Durch die Zulassung von D-VMP auf Basis der Studiendaten von ALCYONE hat sich der Versorgungskontext verändert. Während vor der Zulassung von D-VMP noch VMP als Standardtherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet galt, wird heute vorrangig D-VMP gewählt (144-146). Für VMP wird im hier diskutierten Anwendungsgebiet in den internationalen Leitlinien aufgrund der bereits oben erwähnten Studienergebnisse das einmal wöchentliche VMP-Dosierungsregime erwähnt und empfohlen. Im Folgenden werden die Leitlinienempfehlungen zusammengefasst, in denen eine Empfehlung bezüglich der VMP-Dosierung ausgesprochen wird:

ESMO 2017 (51)

In den Leitlinien der European Society for Medical Oncology aus 2017 wird VMP als eine Standardbehandlung erwähnt. Als gebräuchliches VMP-Dosierungsregime wird ausschließlich ein einmal wöchentliches VMP-Dosierungsregime empfohlen, was dem in der Studie GIMEMA MM-03-05 verwendeten VMP-Dosierungsregime ähnelt.

European Myeloma Network (EMN) 2018 (145)

In den Leitlinien des European Myeloma Network wird VMP als eine Standardbehandlung erwähnt. Dabei wird ausdrücklich das einmal wöchentliche VMP-Dosierungsregime empfohlen, da es nach den Autoren eine exzellente Verträglichkeit aufweist, weniger Polyneuropathien verursacht und längere Therapiedauern ermöglicht, ohne die Wirksamkeit negativ zu beeinflussen.

IMWG 2014 (146)

In dem Konsensuspapier der International Myeloma Working Group wird VMP als eine Standardbehandlung erwähnt. Neben der zugelassenen Dosierung, wird ausdrücklich ein einmal wöchentliches VMP-Dosierungsregime als Alternative genannt, mit Hilfe dessen die Rate an Grad 3 und 4 peripheren Neuropathien signifikant reduziert werden kann, ohne die Wirksamkeit zu beeinträchtigen.

NCCN 2022 (147)

In der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network wird für die Dosierung von Bortezomib sowohl das wöchentliche als auch das zweimal wöchentliche Dosierungsschemata erwähnt, die einmal wöchentliche Dosierung wird bevorzugt empfohlen.

Zusammenfassend zeigt sich, dass einmal wöchentliche VMP-Dosierungsregime eine hohe Akzeptanz in Leitlinien finden.

Fazit

Das im Vergleichsarm der Studien ALCYONE und OCTANS verwendete VMP-Dosierungsregime wurde hinsichtlich der Bortezomib Dosierung gegenüber der laut Fachinformation empfohlenen Bortezomib Dosierung für das VMP-Dosierungsregime modifiziert. Verschiedene Studien zeigen, dass durch die Dosismodifikation das Auftreten von unerwünschten Ereignissen signifikant reduziert wird, die zu Dosismodifikation oder gar Therapieabbruch führen, während eine gleichwertige Wirksamkeit erreicht wird. Dies konnte auch anhand eines historischen Vergleichs mit Individualdaten für den VMP-Arm der Studie ALCYONE im Vergleich zum VMP-Arm der Zulassungsstudie VISTA gezeigt werden. Beide VMP-Dosierungsregime zeigen ebenfalls vergleichbare mediane kumulative Bortezomib-Dosen.

In Leitlinien zeigt sich, dass einmal wöchentliche VMP-Dosierungsregime eine hohe Akzeptanz finden und als bevorzugt gegenüber zweimal wöchentlichen Dosierungsregimen empfohlen werden. Im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren dieses Anwendungsgebietes haben die klinischen Experten ebenfalls bestätigt, dass das VISTA VMP-Dosierungsregime aufgrund der hohen Toxizität nicht mehr in der Versorgung verwendet wird und daher Modifizierungen, bei denen früher eine einmal wöchentliche Dosierung von Bortezomib verwendet wird, gewählt werden (148).

Zusammenfassend zeigt sich, dass das ALCYONE-VMP-Regime dem VISTA-VMP-Regime weder in der Wirksamkeit noch der Verträglichkeit unterlegen ist. In der Verträglichkeit bzgl. der besonders belastenden Neuropathien liegt eher eine Überlegenheit des ALCYONE-VMP-Regimes vor. Das modifizierte VMP-Dosierungsregime kann daher für einen aussagekräftigen Vergleich herangezogen werden und legt nahe, dass der vorgenommene Vergleich mit dem modifizierten VMP-Dosierungsregime in diesen Endpunkten nicht zu einer Verzerrung zugunsten von Daratumumab führt.

4.3.1.2.1.5 Dauer der Studie

ALCYONE

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

Die geplante Studiendauer ist abhängig vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen in Hinblick auf den primären Endpunkt *PFS*. Die finale Analyse zum Endpunkt *PFS* ist in der Studie ALCYONE nach 360 Ereignissen geplant (Krankheitsprogression oder Tod; HR=0,724; Teststärke 85 %; Log-rank-Test mit zweiseitigem Signifikanzniveau von 5 %). Die finale Analyse für den Endpunkt *Gesamtüberleben* ist in der Studie ALCYONE ursprünglich nach 330 Ereignissen geplant. Mit dem Amendment 8 des Studienprotokolls vom 2. Juni 2021 wurde die Anzahl der zu erreichenden Ereignisse für die finale Analyse des Gesamtüberlebens von 330 auf 382 Ereignisse erhöht (4). Zum Zeitpunkt der initialen Nutzenbewertung konnte auf Basis des Datenschnitts vom 12. Juni 2018 bereits ein signifikanter Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben für D-VMP gegenüber VMP mit einem Hazard Ratio von 0,68 (95 %-KI: [0,486; 0,949]; p=0,0234) und einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 27,79 Monaten gezeigt werden (91). Da bereits in der primären Analyse des Gesamtüberlebens ein signifikantes Ergebnis gezeigt werden konnte, wurde die Ereigniszahl des Gesamtüberlebens zur finalen Analyse mit der Intention erhöht, in beiden Studienarmen das mediane Gesamtüberleben zu erreichen. Auf Grundlage vorheriger Datenschnitte wurde das mediane Gesamtüberleben des D-VMP-Arms auf etwa 85-90 Monate geschätzt, unter der Annahme eines medianen Gesamtüberlebens im VMP-Arm von etwa 53-55 Monaten. Auf Basis dieser Schätzungen sind ca. 382 Ereignisse erforderlich, um das mediane Gesamtüberleben für den D-VMP-Arm zu erreichen. Eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des Erreichens der initial geplanten finalen Analyse

zum Gesamtüberleben erfolgt, mit Zensierung aller Patientinnen und Patienten nach Eintreten von 330 Ereignissen (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

In der Studie ALCYONE beginnt der Einschluss von Patienten am 09.02.2015. Eine erste präspezifizierte Interimsanalyse erfolgt, wenn 100 Patienten über mindestens 2 Zyklen behandelt worden sind oder die Behandlung abgebrochen haben. Für diese Interimsanalyse sind keine statistischen Auswertungen vorgesehen. Eine präspezifizierte Interimsanalyse wird bei Erreichen von 216 Ereignissen den primären Endpunkt *PFS* betreffend (entspricht 60 % der Gesamtzahl der geplanten Ereignisse) durchgeführt (1. Datenschnitt vom 12.06.2017). Eine weitere von der FDA geforderte, präspezifizierte Analyse erfolgte am 12.10.2017 (2. Datenschnitt). Eine weitere Analyse erfolgte am 12.06.2018, exakt ein Jahr nach dem 1. Datenschnitt. Dieser 3. Datenschnitt wurde unter anderem für eine Publikation auf der jährlich im Dezember stattfindenden Jahrestagung der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (American Society of Hematology, ASH) genutzt. Die Ergebnisse dieser drei Datenschnitte sind in dem Dossier zur Nutzenbewertung mit der Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403 (91)) dargestellt. Der 4. Datenschnitt für die Studie ALCYONE wurde im Rahmen des Dossiers mit der Vorgangsnummer 2020-02-15-D-521 dargestellt und ist entsprechend dem Protokollamendment INT-5 präspezifiziert (14). Hier wird beschrieben, dass eine weitere Interimsanalyse bei Erreichen von 200 Ereignissen den sekundären Endpunkt *Gesamtüberleben* betreffend (entspricht 60 % der Gesamtzahl der geplanten Ereignisse) durchgeführt wird. Diese Zahl an Ereignissen ist zum 4. Datenschnitt mit dem Datum 24.06.2019 erreicht.

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

Zum 1. Datenschnitt beträgt die mediane Behandlungsdauer im D-VMP-Arm 14,74 Monate und im VMP-Arm 11,99 Monate. Die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt gesamt 16,49 Monate, für den D-VMP-Arm 16,89 Monate und für den VMP-Arm 16,23 Monate. Zum 2. Datenschnitt beträgt die mediane Behandlungsdauer im D-VMP-Arm 18,20 Monate und im VMP-Arm 11,99 Monate. Die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt gesamt 20,14 Monate, für den D-VMP-Arm 20,37 Monate und für den VMP-Arm 20,01 Monate. Zum 3. Datenschnitt beträgt die mediane Behandlungsdauer im D-VMP-Arm 25,22 Monate und im VMP-Arm 11,99 Monate. Die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt gesamt 27,79 Monate, für den D-VMP-Arm 27,96 Monate und für den VMP-Arm 27,43 Monate. Zum 4. Datenschnitt beträgt die mediane Behandlungsdauer im D-VMP-Arm 33,02 Monate und im VMP-Arm 11,99 Monate. Die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt gesamt 40,08 Monate, für den D-VMP-Arm 40,28 Monate und für den VMP-Arm 39,62 Monate.

Zum finalen Datenschnitt beträgt die mediane Behandlungsdauer im D-VMP-Arm 33,02 Monate und im VMP-Arm 11,99 Monate. Die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt insgesamt 86,73 Monate, für den D-VMP-Arm 87,03 Monate und für den VMP-Arm 85,88 Monate. Für den patientenberichteten Endpunkt EQ-5D VAS beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer gesamt 23,89 Monate, für den D-VMP-Arm 33,87 Monate und für den VMP-Arm 18,94 Monate, für den patientenberichteten Endpunkt EORTC QLQ-C30 beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer gesamt 23,82 Monate, für den D-VMP-Arm 33,87 Monate und für den VMP-Arm 18,89 Monate. Für die Sicherheitsendpunkte beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer gesamt 13,12 Monate, für den D-VMP-Arm 33,97 Monate und für den VMP-Arm 12,94 Monate.

OCTANS

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

In der Studie OCTANS beginnt der Einschluss von Patienten am 11.12.2017. Eine erste präspezifizierte Interimsanalyse erfolgt, wenn 60 Patienten über 1 Zyklus behandelt worden sind oder die Behandlung abgebrochen haben. Für diese Interimsanalyse sind keine statistischen Auswertungen vorgesehen. Die primäre Analyse für den primären Endpunkt *VGPR oder besser* erfolgt 6 Monate nachdem der letzte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat (1. Datenschnitt vom 02.07.2020). Eine weitere, in Protokollamendment 3 vom 15. Mai 2019 präspezifizierte, Interimsanalyse erfolgte am 16.07.2021 (2. Datenschnitt) (149). Der Datenschnitt hat das Ziel, die Daten den Einreichungsdokumenten für eine Zulassung von Daratumumab s.c. in China hinzuzufügen. Die Studie endet maximal drei Jahre nachdem der letzte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat. Die finale Analyse erfolgt zum Zeitpunkt des Studienendes. Der finale Datenschnitt wurde am 23. Dezember 2022 durchgeführt.

In diesem Dossier werden für die Studie OCTANS die Ergebnisse für den finalen Datenschnitt berichtet. Für diesen finalen Datenschnitt liegen jeweils Ergebnisse für alle in diesem Dossier berichteten Endpunkte vor. Mit dem finalen Datenschnitt liegen die reifsten Daten mit vollständiger Datenlage zu allen Nutzenkategorien vor.

Zum 1. Datenschnitt beträgt die mediane Behandlungsdauer im D-VMP-Arm 11,00 Monate und im VMP-Arm 9,90 Monate. Die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt gesamt 12,25 Monate, für den D-VMP-Arm 12,48 Monate und für den VMP-Arm 11,89 Monate. Zum 2. Datenschnitt wurden ausschließlich Daten zum Zweck der Zulassung von Daratumumab s.c. in China erhoben. Informationen zur medianen Behandlungs- sowie Beobachtungsdauer liegen nicht für die ITT-Population vor.

Zum finalen Datenschnitt beträgt die mediane Behandlungsdauer im D-VMP-Arm 33,80 Monate und im VMP-Arm 12,00 Monate. Die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt gesamt 41,20 Monate, für den D-VMP-Arm 41,30 Monate und für den VMP-Arm 40,74 Monate. Für den patientenberichteten Endpunkt EQ-5D VAS beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer gesamt 23,57 Monate, für den D VMP-Arm 31,72 Monate und für den VMP-Arm 13,83 Monate, für den patientenberichteten Endpunkt EORTC QLQ-C30 beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer gesamt 23,57 Monate, für den D-VMP-Arm 31,72 Monate und für den VMP-Arm 13,83 Monate. Für die Sicherheitsendpunkte beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer gesamt 17,12 Monate, für den D-VMP-Arm 34,73 Monate und für den VMP-Arm 12,94 Monate.

4.3.1.2.1.6 Analysezeitraum

Die vorliegenden Ergebnisse der Studie ALCYONE beziehen sich auf Daten für den Erhebungszeitraum vom 09.02.2015 bis zum 31.05.2023 (Finaler Datenschnitt). Der finale Datenschnitt stellt die entsprechend dem Protokollamendment INT-8 präspezifizierte finale Analyse dar (4). Es handelt sich dabei um den reifsten Datenschnitt der Studie.

Die vorliegenden Ergebnisse der Studie OCTANS beziehen sich auf Daten für den Erhebungszeitraum vom 11.12.2017 bis zum 23.12.2022 (Finaler Datenschnitt). Der finale Datenschnitt stellt die entsprechend dem Protokollamendment INT-5 präspezifizierte finale Analyse dar. Es handelt sich dabei um den reifsten Datenschnitt der Studie (7).

4.3.1.2.1.7 Endpunkte

In der Studie ALCYONE werden die folgenden Endpunkte erhoben:

Primärer Endpunkt

- PFS

Sekundäre Endpunkte

- Gesamtansprechrates
- Anteil der Patienten mit einem sehr guten partiellen Ansprechen (very good partial response, VGPR) oder besser
- Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen (complete response, CR) oder besser
- Anteil der Patienten mit stringent komplettem Ansprechen (stringent complete response, sCR)
- Anteil der Patienten mit MRD-Negativität
- Gesamtüberleben
- PFS2
- Zeit bis zur Krankheitsprogression
- Zeit bis zum ersten Ansprechen

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

Explorative Endpunkte

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

In der Studie OCTANS werden folgende Endpunkte erhoben:

Primäres Zielkriterium:

- Anteil der Patienten mit einem sehr guten partiellen Ansprechen (very good partial response, VGPR) oder besser

Sekundäre Zielkriterien:

- Progressionfreies Überleben (PFS)
- Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
- Gesamtansprechrare
- Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen (complete response, CR)
- Anteil der Patienten mit stringent komplettem Ansprechen (stringent complete response, sCR)
- Zeit bis zum (ersten) Ansprechen
- Dauer des Ansprechens
- Gesamtüberleben
- Zeit bis zur Krankheitsprogression
- Zeit bis zum Erreichen eines sehr guten partiellen Ansprechens (VGPR) oder besser
- Dauer des sehr guten partiellen (VGPR) oder besseren Ansprechens
- Patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L)
- Immunogenität von Daratumumab
- Sicherheit und Verträglichkeit von Daratumumab in der Kombination mit VMP
- Klinische Wirksamkeit von Daratumumab in Kombination mit VMP in Hochrisikogruppen

Explorative Zielkriterien:

- Pharmakokinetik
- Anteil der Patienten mit minimaler Resterkrankung (minimal residual disease, (MRD)-Negativität)
- Die Beurteilung der Beständigkeit von MRD-Negativität
- Patientenpräferenzen bezüglich der Darreichungsform

4.3.1.2.1.8 Patientencharakteristika

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

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

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

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

Die Studienteilnehmer des D-VMP-Armes bzw. des VMP-Armes sind im Median 69,0 Jahre alt, zu 58,2 % bzw. 62,2 % männlich, und sind zu 100 % asiatischer Herkunft. Die Zeit von Diagnose bis zur Randomisierung beträgt im Median 0,66 Monate bzw. 0,61 Monate. In beiden Studienarmen weist etwa ein Drittel der Patienten einen ECOG-PS von 0 auf, etwa 17 % haben einen ECOG-PS von 2 und jeweils ca. die Hälfte einen ECOG-PS von 1. Hinsichtlich der Krankheitsschwere bei Studienbeginn gemäß ISS sind die beiden Behandlungsarme ausgewogen. In beiden Studienarmen haben gemäß ISS ca. 25 % ein Stadium I, 47 % im D-VMP Arm und 43 % im VMP-Arm haben ein Stadium II und weitere 28 % bzw. 31 % haben ein ISS Stadium III. Die Studienteilnehmer des D-VMP-Armes bzw. des VMP-Armes hatten zu 55,5 % bzw. zu 60,8 % ein Myelom vom Typ IgG, 28,8 % bzw. 23,0 % vom Typ IgA und

9,6 % bzw. 14,9 % ein Leichtkettenmyelom. Die übrigen Myelom-Typen kamen bei vergleichsweise wenigen Studienteilnehmern vor und waren zwischen den Studienarmen ausgewogen verteilt. Im D-VMP-Arm hatten 39 % der Studienteilnehmer eine diffuse myelombedingte Osteopenie, im Vergleichsarm 47,3 %. Im D-VMP-Arm wiesen 19,3 % ein zytogenetisches Hochrisikoprofil auf. Im VMP-Arm gehörten 27,0 % der Studienteilnehmer gemäß zytogenetischem Profil zur Hochrisiko-Gruppe. Bezüglich anderer Myelom-spezifischer Parameter wie Messbare Erkrankung, Zahl der lytischen Knochenläsionen, Anwesenheit extramedullärer Plasmozytome und prozentualer Anteil Plasmazellen sind die Patientencharakteristika zwischen den beiden Studienarmen zu Baseline ausgeglichen.

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

4.3.1.2.1.9 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

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

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

Die Studie OCTANS wird an 39 Zentren in 4 Ländern durchgeführt. Unter den teilnehmenden Ländern befinden sich Studienzentren (Angabe der Anzahl der Studienzentren in Klammern) in China (26), Hong Kong (1), Malaysia (2), Südkorea (7) und Taiwan (3).

Bei der Studie OCTANS handelt es sich um eine Bridging-Studie zur Studie ALCYONE, die durchgeführt wird, um die Wirksamkeit und Sicherheit des D-VMP Regimes in einem Patientenkollektiv aus dem asiatisch-pazifischen Raum zu untersuchen (vgl. Abschnitt Anhang 4-K (126)). Es ist, im Gegensatz zur Studie ALCYONE, keine Stratifizierung nach Region vorgesehen. Den demographischen Charakteristika ist zu entnehmen, dass alle eingeschlossenen Studienteilnehmer asiatischer Herkunft sind.

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

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 ausführlich dargestellt, liegt aufgrund der Gegebenheiten des Versorgungskontextes hinsichtlich der ASCT-Nichteignung in der Studie OCTANS insgesamt eine größere Unsicherheit vor. Unsicherheiten von medizinischen Gesichtspunkten, die sich aus dem Versorgungskontext ergeben, wurden zuletzt auch im Nutzenbewertungsverfahren zu Daratumumab anhand der Studie LEPUS diskutiert (8, 9). Es ist nicht auszuschließen, dass Patienten der Studie OCTANS nach Maßstäben des deutschen Versorgungskontextes im Vergleich zum asiatisch-pazifischen Versorgungskontext teilweise als ASCT geeignet eingeschätzt worden wären.

Aufgrund der Unsicherheit bezüglich der ASCT-Nichteignung der Studienpopulation der Studie OCTANS und der damit verbundenen fraglichen Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird, wird die Studie zwar vollständig dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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			
ALCYONE	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
OCTANS	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

In der Studie ALCYONE und in der Studie OCTANS wird die Randomisierungssequenz mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird ein interaktives Webbasiertes 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 Gruppenteilung gewährleistet ist. Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind in beiden Studien nicht verblindet. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass Studienteilnehmer während der ersten beiden Daratumumab-Infusionen Infusionsreaktionen erfahren, die eine Entblindung notwendig machen. Daher ist es nicht gerechtfertigt, den Patienten im Kontrollarm eine sieben- bis achtstündige Placebo-Infusion zu verabreichen (inklusive der Placebo-Prämedikation zur Verhinderung möglicher Infusionsreaktionen) ohne die Möglichkeit eine effiziente Aufrechterhaltung der Verblindung zu gewährleisten. Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird in der Studie ALCYONE und in der Studie OCTANS für die Auswertungen ein in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierter und auf den IMWG-Kriterien basierender Computeralgorithmus verwendet. Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt für die Studie ALCYONE und für die Studie OCTANS auf Endpunktebene, da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern für die Studie ALCYONE und die Studie OCTANS keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist in der Studie ALCYONE und in der Studie OCTANS transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE und der Studie OCTANS ist somit als niedrig anzusehen. Die Studie ALCYONE und die Studie OCTANS sind geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Mortalität	Morbidität										HRQoL	Verträglichkeit	
	Gesamtüberleben	Langzeitremission	Progressionsfreies Überleben	Zeit bis zur Krankheitsprogression	Ansprechrate	Zeit bis zum Ansprechen	Dauer des Ansprechens	Minimale Resterkrankung (MRD)-Negativität	Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie	EQ-5D-5L VAS	EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand	EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	UE
ALCYONE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
OCTANS	ja	nein	ja	nein	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; EuroQoL: European Quality of Life; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala.

4.3.1.3.1 Endpunkt – 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]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies

soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

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
ALCYONE	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache.</p> <p>Studienteilnehmer, die ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie widerrufen oder die für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen, werden zum Zeitpunkt des Widerrufs oder zum Zeitpunkt, an dem sie für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen, zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die am Stichtag der Analyse noch leben, werden für die Analyse zum letzten Zeitpunkt, von dem bekannt ist, dass sie noch leben, zensiert.</p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: Finaler Datenschnitt: 31.05.2023</p> <p>Es wird, gemäß Beauftragung des G-BA im Rahmen der Fristverlängerung zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse zum Zeitpunkt des Eintretens von 330 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.2.5.4). Bis Protokollversion 7 entsprach dies der für den finalen Datenschnitt notwendigen Ereigniszahl. Die Analyse wurde post hoc auf Basis des finalen Datenschnitts durchgeführt. Ereignisse im Endpunkt Gesamtüberleben, die darüber hinaus aufgetreten sind, wurden im Rahmen der Sensitivitätsanalyse zum Zeitpunkt als 330 Ereignisse im Endpunkt Gesamtüberleben erreicht waren zensiert. Die Auswertung erfolgt ansonsten analog zur Hauptanalyse im Endpunkt Gesamtüberleben (siehe oben).</p>
OCTANS	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache.</p> <p>Studienteilnehmer, die ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie widerrufen oder die für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen, werden zum Zeitpunkt des Widerrufs oder zum Zeitpunkt, an dem sie für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen, zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die am Stichtag der Analyse noch leben, werden für die Analyse zum letzten Zeitpunkt, von dem bekannt ist, dass sie noch leben, zensiert.</p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: Finaler Datenschnitt: 23.12.2022</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
ALCYONE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
OCTANS	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien ALCYONE und OCTANS handelt es sich um multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studien im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studien ALCYONE und OCTANS 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Mortalität – Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

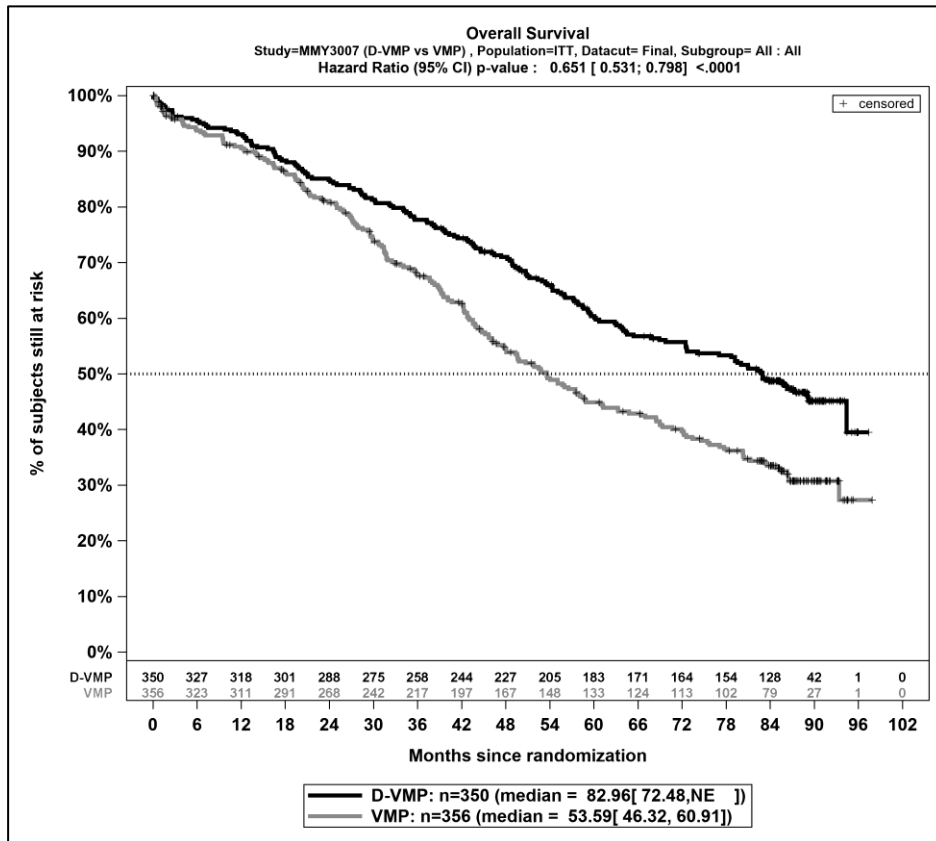
Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)					
ALCYONE	D-VMP	172/350 (49,1%)	82,96 [72,48; NA]	0,65 [0,53; 0,80] p<0,0001	<0,0001
	VMP	217/356 (61,0%)	53,59 [46,32; 60,91]		
Sensitivitätsanalyse zum Zeitpunkt des Eintretens von 330 Ereignissen im Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i>					
ALCYONE	D-VMP	143/350 (40,9 %)	NA [NA; NA]	0,66 [0,53; 0,82] p=0,0002	0,0002
	VMP	187/356 (52,5 %)	53,59 [46,32; 60,91]		
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15); Studienbericht MMY3007 (12).</p>					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm 172 Ereignisse (49,1%) und im Kontrollarm 217 Ereignisse (61,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 82,96 Monate im Behandlungsarm und 53,59 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,65 [0,53; 0,80]; p<0,0001).

Zum Zeitpunkt des Eintretens von 330 Ereignissen im Endpunkt *Gesamtüberleben* zeigt die Sensitivitätsanalyse im Behandlungsarm 143 Ereignisse (40,9%) und im Kontrollarm 187 Ereignisse (52,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis ist im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 53,59 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,66 [0,53; 0,82]; p=0,0002).

Die Abbildung 4-3 und Abbildung 4-4 zeigen für die Studie ALCYONE die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben* für die ITT-Population für den

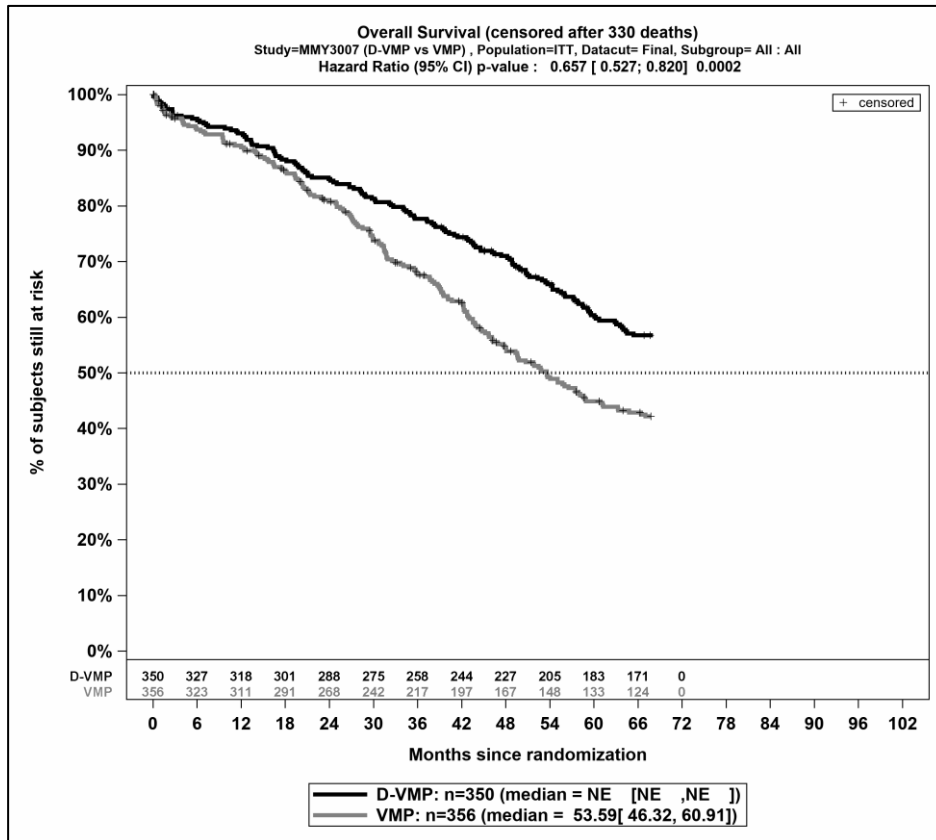
finalen Datenschnitt und die Sensitivitätsanalyse zum Zeitpunkt des Eintretens von 330 Ereignissen im Endpunkt *Gesamtüberleben*.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

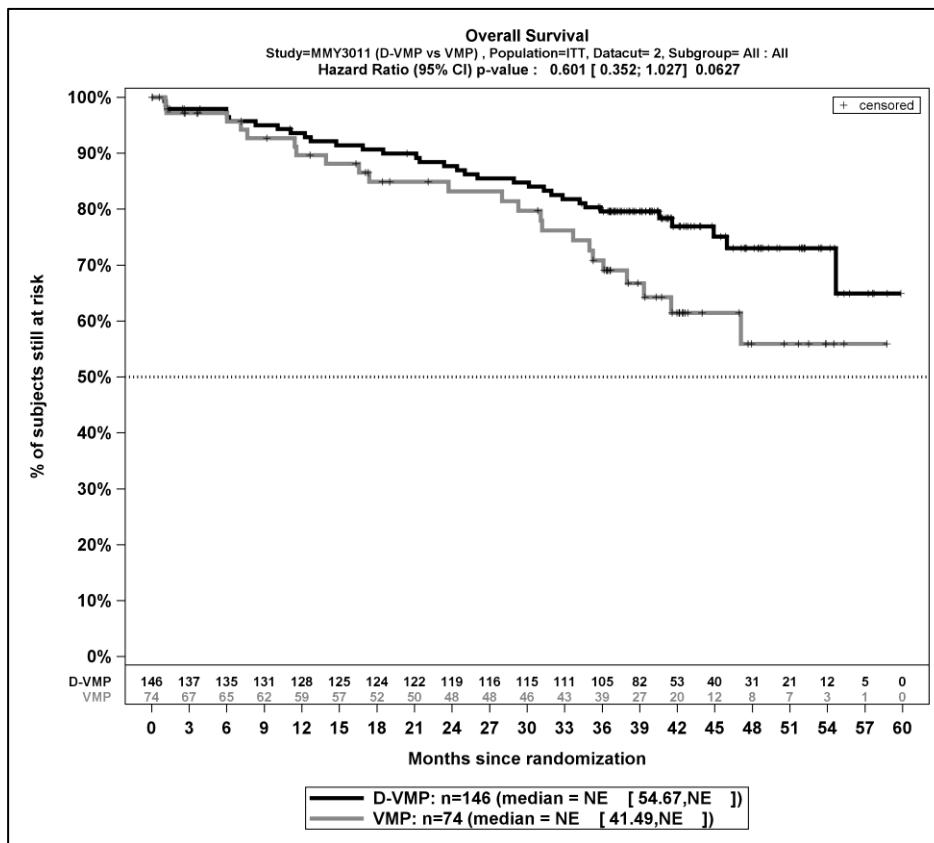
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, ITT-Population, Sensitivitätsanalyse zum Zeitpunkt des Eintretens von 330 Ereignissen im Endpunkt *Gesamtüberleben*, Studie ALCYONE

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Mortalität – *Gesamtüberleben* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (23.12.2022)					
OCTANS	D-VMP	33/146 (22,6%)	NA [54,67; NA]	0,60 [0,35; 1,03] p=0,0627	0,0600
	VMP	23/74 (31,1%)	NA [41,49; NA]		
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66) Studienbericht MMY3011 (84).</p>					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm 33 Ereignisse (22,6%) und im Kontrollarm 23 Ereignisse (31,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,60 [0,35; 1,03]; p=0,0627).

Die Abbildung 4-5 zeigt für die Studie OCTANS die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamtüberleben* für die ITT-Population für den finalen Datenschnitt.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

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.

Die Ergebnisse der Metaanalyse mit festen Effekten der Studien ALCYONE und OCTANS werden ergänzend in Anhang 4-K dargestellt.

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 4-26: Operationalisierung von Morbidität – PFS

Studie	Operationalisierung
ALCYONE	<p>Das PFS ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Eintreten der Krankheitsprogression 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 Computeralgorithmus gemäß den IMWG-Kriterien (32-34).</p> <p>Eine Krankheitsprogression liegt vor, wenn eines oder mehrere der folgenden IMWG-Kriterien zutreffen:</p> <p>Zunahme des Serum-M-Proteins um $\geq 25\%$ und absoluter Anstieg des Serum-M-Proteins um $\geq 0,5$ g/dl</p> <p>Zunahme des Urin-M-Proteins um $\geq 25\%$ und absoluter Anstieg des Urin-M-Proteins um ≥ 200 mg/24 h</p> <p>Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum und im Urin: Zunahme um $\geq 25\%$ in der Differenz der Konzentration von beteiligten und nicht-beteiligten FLC und absoluter Anstieg um >10 mg/dl)</p> <p>Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum und im Urin sowie ohne messbare Erkrankung durch beteiligte und nicht-beteiligte FLC: Zunahme des Knochenmark-Plasmazell-Anteils um $\geq 25\%$ und absoluter Anstieg um $\geq 10\%$</p> <p>Anstieg in der Größe existierender Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen</p> <p>Entwicklung neuer Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen</p> <p>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> <p>Ein Rückfall ausgehend von einer CR bei positiver Immunfixation oder Spuren von M-Protein ($<0,5$ g/dl) stellt keine Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien dar.</p> <p>Studienteilnehmer, die ohne eine eingetretene Krankheitsprogression eine nachfolgende Myelomtherapie beginnen, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung vor Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung vor Eintritt einer Krankheitsprogression zurückziehen, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die nicht mehr für eine Nachbeobachtung zur Verfügung stehen („lost-to-follow up“), werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die nicht progredient sind und zum Zeitpunkt der Analyse noch leben, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer ohne weitere Untersuchung nach der Erstuntersuchung werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Die Ergebnisse werden für den finalen Datenschnitt dargestellt: Finaler Datenschnitt: 31.05.2023</p>
OCTANS	<p>Das PFS ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Eintreten der Krankheitsprogression 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 Computeralgorithmus gemäß den IMWG-Kriterien (32-34).</p>

Studie	Operationalisierung
	<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 ≥ 25 % und absoluter Anstieg des Serum-M-Proteins um $\geq 0,5$ g/dl • Zunahme des Urin-M-Proteins um ≥ 25 % und absoluter Anstieg des Urin-M-Proteins um ≥ 200 mg/24 h • Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum und im Urin: Zunahme um ≥ 25 % in der Differenz der Konzentration von beteiligten und nicht-beteiligten FLC und absoluter Anstieg um > 10 mg/dl) • Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum und im Urin sowie ohne messbare Erkrankung durch beteiligte und nicht-beteiligte FLC: Zunahme des Knochenmark-Plasmazell-Anteils um ≥ 25 % und absoluter Anstieg um ≥ 10 % • Anstieg in der Größe existierender Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen • Entwicklung neuer Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen • Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigiertes Serum-Calcium: $> 2,65$ mmol/l oder $> 11,5$ mg/dl, die ausschließlich den Plasmazellen der proliferativen Erkrankung zugeschrieben werden kann <p>Ein Rückfall ausgehend von einer CR bei positiver Immunfixation oder Spuren von M-Protein ($< 0,5$ g/dl) stellt keine Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien dar.</p> <p>Studienteilnehmer, die ohne eine eingetretene Krankheitsprogression eine nachfolgende Myelomtherapie beginnen, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung vor Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung vor Eintritt einer Krankheitsprogression zurückziehen, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die nicht mehr für eine Nachbeobachtung zur Verfügung stehen („lost-to-follow up“), werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die nicht progredient sind und zum Zeitpunkt der Analyse noch leben, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer ohne weitere Untersuchung nach der Erstuntersuchung werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: Finaler Datenschnitt: 23.12.2022</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 4-27: 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
ALCYONE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OCTANS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien ALCYONE und OCTANS handelt es sich um multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studien 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 (32-34) 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 für ALCYONE und OCTANS 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 den Studien ALCYONE und OCTANS als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *PFS* ist in der Studie ALCYONE mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Morbidität – PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)					
ALCYONE	D-VMP	235/350 (67,1%)	36,40 [32,13; 45,67]	0,43 [0,36; 0,52] p<0,0001	<0,0001
	VMP	294/356 (82,6%)	19,29 [18,00; 20,66]		
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Progressionsfreies Überleben* im Behandlungsarm 235 Ereignisse (67,1%) und im Kontrollarm 294 Ereignisse (82,6%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 36,40 Monate im Behandlungsarm und 19,29 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,43 [0,36; 0,52]; p<0,0001).

Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* für die ITT-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Morbidität – PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (23.12.2022)					
OCTANS	D-VMP	73/146 (50,0%)	38,67 [30,55; 44,16]	0,35 [0,23; 0,52] p<0,0001	<0,0001
	VMP	46/74 (62,2%)	19,15 [15,31; 22,08]		
<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) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66) Studienbericht MMY3011 (84).</p>					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Progressionsfreies Überleben* im Behandlungsarm 73 Ereignisse (50,0%) und im Kontrollarm 46 Ereignisse (62,2%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 38,67 Monate im Behandlungsarm und 19,15 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,35 [0,23; 0,52]; p<0,0001).

Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für die Studie OCTANS für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* für die ITT-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* 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.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

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 4-30: Operationalisierung von Mortalität – Zeit bis zur Krankheitsprogression

Studie	Operationalisierung
ALCYONE	<p>Die Zeit bis zur Krankheitsprogression ist definiert als Zeitspanne von Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Nachweis einer Krankheitsprogression oder Tod durch Krankheitsprogression, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten Computeralgorithmus gemäß den IMWG-Kriterien (32-34) .</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 ≥ 25 % und absoluter Anstieg des Serum-M-Proteins um $\geq 0,5$ g/dl • Zunahme des Urin-M-Proteins um ≥ 25 % und absoluter Anstieg des Urin-M-Proteins um ≥ 200 mg/24 h • Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum und im Urin: Zunahme um ≥ 25 % in der Differenz der Konzentration von beteiligten und nicht-beteiligten FLC und absoluter Anstieg um >10 mg/dl) • Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum und im Urin sowie ohne messbare Erkrankung durch beteiligte und nicht-beteiligte FLC: Zunahme des Knochenmark-Plasmazell-Anteils um ≥ 25 % und absoluter Anstieg um ≥ 10 % • Anstieg in der Größe existierender Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen • Entwicklung neuer Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen • Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigiertes Serum-Calcium: $>2,65$ mmol/l oder $>11,5$ mg/dl, die ausschließlich den Plasmazellen der proliferativen Erkrankung zugeschrieben werden kann <p>Ein Rückfall ausgehend von einer CR bei positiver Immunfixation oder Spuren von M-Protein ($<0,5$ g/dl) stellt keine Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien dar.</p> <p>Studienteilnehmer, die ohne eine eingetretene Krankheitsprogression eine nachfolgende Myelomtherapie beginnen, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung vor Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung vor Eintritt einer Krankheitsprogression zurückziehen, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die in der Nachbeobachtung nicht mehr erfasst werden („lost-to-follow up“) oder ohne Krankheitsprogression versterben, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die nicht progredient sind und zum Zeitpunkt der Analyse noch leben, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer ohne weitere Untersuchung nach der Erstuntersuchung werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Die Ergebnisse werden für den finalen Datenschnitt dargestellt: Finaler Datenschnitt: 31.05.2023</p>
OCTANS	Der Endpunkt Zeit bis zur Krankheitsprogression ist für die Studie OCTANS nicht präspezifiziert und wird daher nicht dargestellt.

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.

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität - 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
ALCYONE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OCTANS	entfällt					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (32-34) 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 *Zeit bis zur Krankheitsprogression* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* wird für die Studie ALCYONE innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ist in der Studie ALCYONE als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ist in der Studie ALCYONE mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *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 4-32: Ergebnisse für Morbidität - *Zeit bis zur Krankheitsprogression* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%- KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)					
ALCYONE	D-VMP	188/350 (53,7%)	45,90 [37,26; 54,44]	0,37 [0,30; 0,45] p<0,0001	<0,0001
	VMP	259/356 (72,8%)	19,94 [18,89; 22,37]		
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Progression* im Behandlungsarm 188 Ereignisse (53,7%) und im Kontrollarm 259 Ereignisse (72,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 45,90 Monate im Behandlungsarm und 19,94 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,37 [0,30; 0,45]; p<0,0001).

Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* für die ITT-Population für den finalen 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 Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

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.

4.3.1.3.1.4 Morbidität – Langzeitremission – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Morbidität – Langzeitremission

Studie	Operationalisierung
ALCYONE	Eine Langzeitremission ist operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die ein Ansprechen \geq CR (siehe Operationalisierung komplettes Ansprechen 4.3.1.3.1.5) mit einer Dauer von mindestens 5 Jahren erreicht haben. Der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dokumentation des Ansprechens (\geq CR) und dem Datum der ersten Dokumentation der Krankheitsprogression bzw. dem Datum des Todes infolge von Krankheitsprogression, je nachdem, was früher eintritt, muss mindestens 5 Jahre betragen. 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 Kriterien (32-34) basierenden Computeralgorithmus. Die Ergebnisse werden für den finalen Datenschnitt dargestellt: Finaler Datenschnitt: 31.05.2023
OCTANS	Der Endpunkt <i>Langzeitremission</i> wird für die Studie OCTANS nicht dargestellt, da die Nachbeobachtungszeit der Studie nicht lang genug ist, um den Endpunkt auszuwerten.
Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); 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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *Langzeitremission* 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
ALCYONE	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (32-34) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Langzeitremission* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Langzeitremission* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Langzeitremission* 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. Bei dem Endpunkt handelt es sich um einen nicht-präspezifizierten post hoc analysierten Endpunkt. Der Endpunkt basiert auf den Analysen der Dauer des Ansprechens \geq CR. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Langzeitremission* ist in der Studie ALCYONE aufgrund der post hoc definierten Analyse als hoch anzusehen. Der Endpunkt *Langzeitremission* ist in der Studie ALCYONE mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

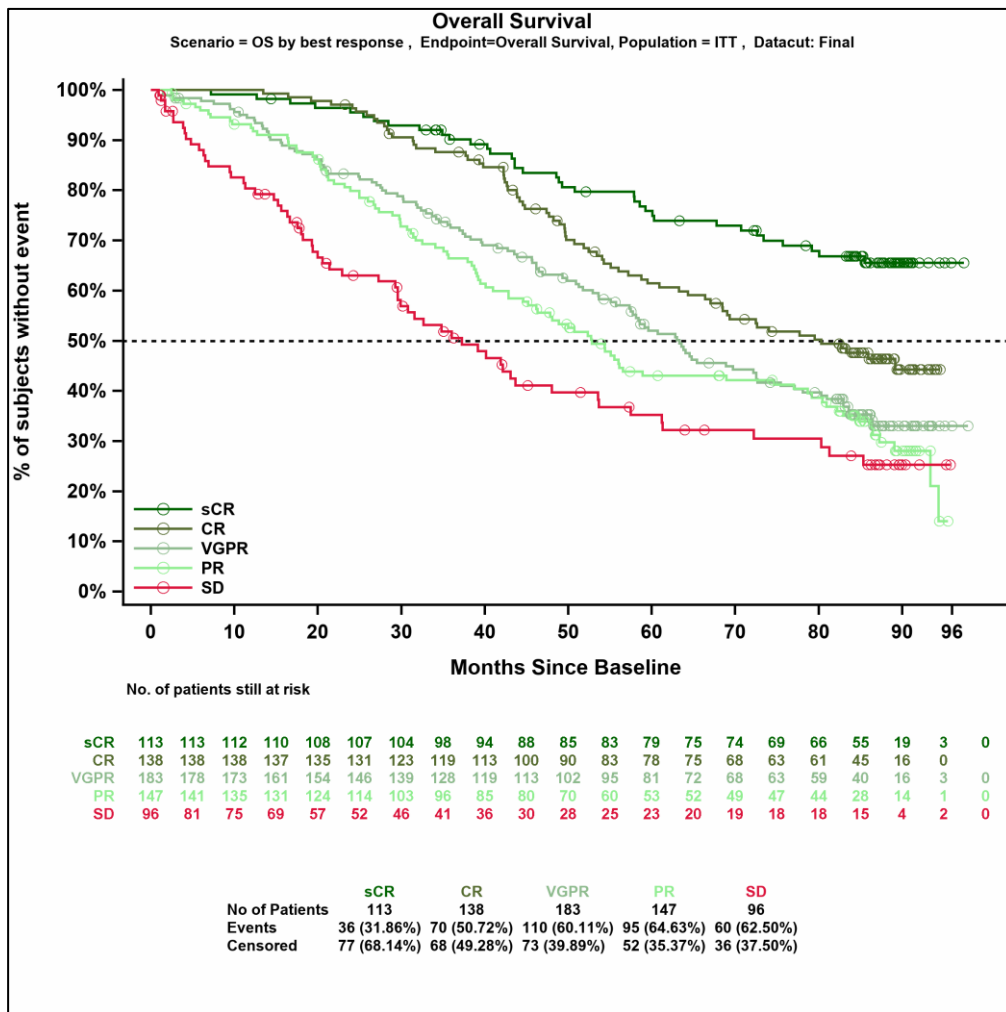
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität - Langzeitremission für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Morbidität – *Langzeitremission* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Studie ALCYONE	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)					
$\geq CR$ ≥ 5 Jahre	66/350 (18,9%)	12/356 (3,4%)	6,90 [3,61; 13,20] p<0,0001	5,68 [3,12; 10,34] p<0,0001	15,60% [11,10%; 20,10%] p<0,0001
<p>a: Analyse-Population ITT-Population 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, II oder III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). Ein OR/RR >1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison; vs.: versus. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (16).</p>					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Betrachtung der *Langzeitremission* im Behandlungsarm 66 Ereignisse (18,9%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (3,4%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=6,90 [3,61; 13,20]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=5,68 [3,12; 10,34]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=15,60% [11,10%; 20,10%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede zum Vorteil für den Behandlungsarm mit Daratumumab. In der Studie ALCYONE haben demnach 78 (11%) Patienten ein Ansprechen $\geq CR$ von mindestens 5 Jahren und befinden sich demnach in einer Langzeitremission.

Bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens nach Ansprechraten gemäß IMWG-Kriterien zeigt sich, dass das Überleben mit der Tiefe des Ansprechens korreliert. So zeigt sich für Patienten mit sCR das beste Gesamtüberleben, gefolgt von CR, VGPR, PR und SD.

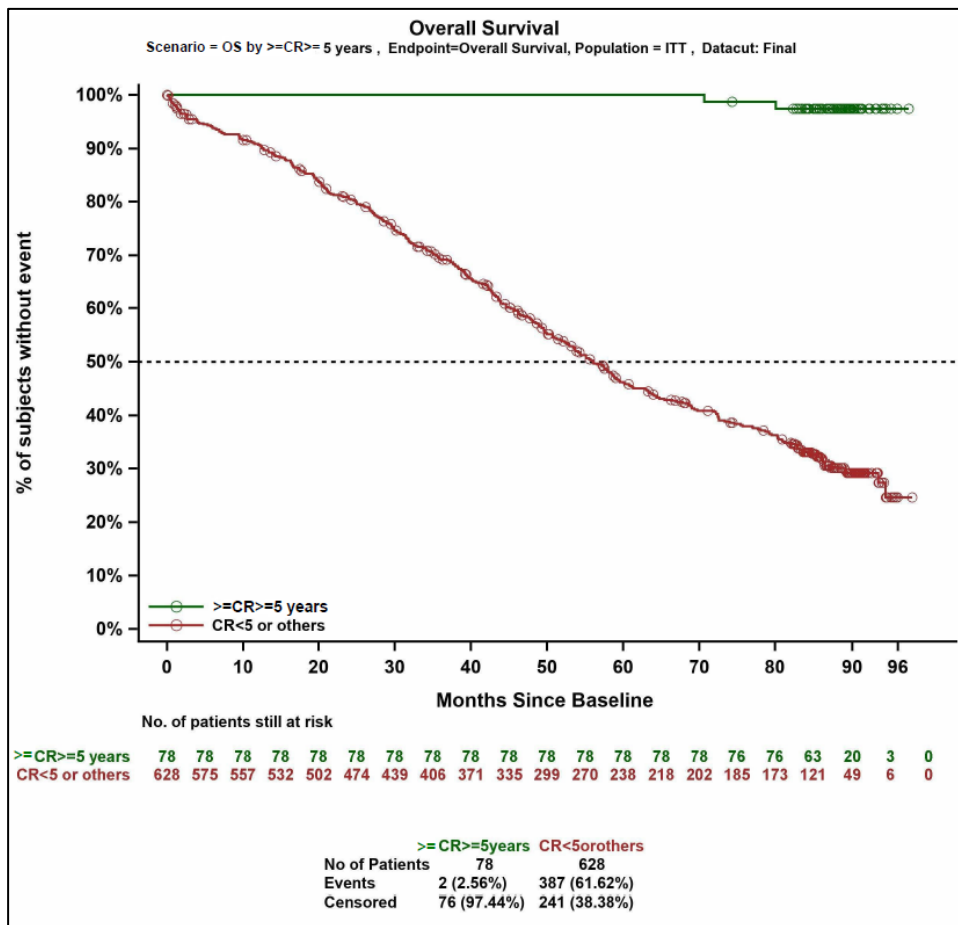


Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); ITT: Intention to treat; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (Stringent Complete Response); SD: stabile Erkrankung (Stable Disease); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response).

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (16).

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Gesamtüberleben nach Tiefe des Ansprechens gemäß IMWG-Kriterien, Population mit bewertbarem Ansprechen + Patienten mit SD, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

Weiterhin wird das Gesamtüberleben der Patienten in *Langzeitremission* vs. nicht in *Langzeitremission* gegenübergestellt. Während per Definition für die Patientengruppe in *Langzeitremission* mit einem Ansprechen \geq CR über mindestens 5 Jahre ein Überleben von 5 Jahren vorausgesetzt ist, zeigt sich auch im Verlauf ab Jahr 5 (Monat 60) deskriptiv eine günstigere Entwicklung als bei Patienten, die keine *Langzeitremission* erreichen. Von den Patienten in *Langzeitremission* versterben 2 Patienten (D-VMP Arm n=1 und VMP Arm n=1). Keiner der beiden verstorbenen Patienten hatte zuvor eine dokumentierte Krankheitsprogression.



Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; ITT: Intention to treat; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (16).

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben* ausgewertet für Patienten in *Langzeitremission* vs. *nicht in Langzeitremission*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

Bei der Betrachtung der Baseline-Charakteristika zeigen sich nur geringfügige Unterschiede zwischen den Patienten in *Langzeitremission* vs. *nicht in Langzeitremission*. Eine ausführliche Darstellung erfolgt im Zusatzanalysendokument (16).

Es wurde zusätzlich die Anzahl der Patienten untersucht, die die Kriterien für eine *Langzeitremission* erfüllen und im weiteren Verlauf der Nachbeobachtung im Rahmen der Studie ALCYONE eine dokumentierte Krankheitsprogression hatten. Insgesamt hatten 9 (9/78 = 11,5%) Patienten in *Langzeitremission* bis zum Studienende eine dokumentierte Krankheitsprogression. Unter den 66 Patienten im D-VMP Arm und 12 Patienten im VMP Arm, die eine *Langzeitremission* erreichen, haben bis zum Studienende 6 (6/66 = 9,1%) Patienten im D-VMP Arm und 3 (3/12 = 25%) Patienten im VMP Arm eine Krankheitsprogression gemäß IMWG-Kriterien. Somit haben in der Studie ALCYONE 69

Patienten (9,8 %) eine *Langzeitremission* erlangt und zusätzlich keine dokumentierte Krankheitsprogression bis zum Studienende erlitten. Eine ausführliche Darstellung erfolgt im Zusatzanalysendokument (16).

4.3.1.3.1.5 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* und *Dauer des Ansprechens*.

4.3.1.3.1.5.1 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 4-36: Operationalisierung von Morbidität – Ansprechrates

Studie	Operationalisierung
ALCYONE	<p>Die Gesamtansprechrates ORR ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation aber vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie ein partielles Ansprechen oder besser erreicht haben (Gesamtansprechrates: $ORR \geq PR = sCR + CR + VGPR + PR$).</p> <p>Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien Kriterien (32-34) basierenden Computeralgorithmus. Die IMWG-Kriterien werden auch für die Kategorisierung des Ansprechens zugrunde gelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sCR (stringentes komplettes Ansprechen) <ul style="list-style-type: none"> ○ negative Immunfixation im Serum oder im Urin und ○ Verschwinden jeglicher Weichteilmanifestationen und ○ <5 % Plasmazellen im Knochenmark und ○ normales FLC-Verhältnis (Verhältnis freier Leichtketten im Serum) und ○ Abwesenheit von klonalen Plasmazellen (Nachweise durch Immunhistochemie, Immunfluoreszenz oder zwei- bis vier-farbiger Durchflusszytometrie) • CR (komplettes Ansprechen) <ul style="list-style-type: none"> ○ negative Immunfixation im Serum oder im Urin und ○ Verschwinden jeglicher Weichteilmanifestationen und ○ <5 % Plasmazellen im Knochenmark • VGPR (sehr gutes partielles Ansprechen) <ul style="list-style-type: none"> ○ M-Protein in Serum und Urin mittels Immunfixation aber nicht durch Elektrophorese nachweisbar oder ○ ≥ 90 % Reduktion des M-Proteins im Serum und im Urin (<100 mg/24 h) • PR (partielles Ansprechen) <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 50 % Reduktion des M-Proteins im Serum und im Urin um ≥ 90 % in 24 h oder auf <200 mg/24 h erforderlich ○ falls kein M-Protein im Serum und im Urin messbar ist, ist anstelle des M-Proteins eine Reduktion des Unterschieds zwischen beteiligten und unbeteiligten FLC um ≥ 50 % erforderlich

Studie	Operationalisierung
	<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 ≥ 50 % erforderlich ○ Reduktion der Weichteilmanifestationen ≥ 50 % (falls zu Beginn Weichteilmanifestationen vorhanden sind) <p>Weiterhin wird der Anteil der Studienteilnehmer bestimmt, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation aber vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein sehr gutes partielles Ansprechen oder besser ($\geq \text{VGPR} = \text{sCR} + \text{CR} + \text{VGPR}$) • ein komplettes Ansprechen oder besser ($\geq \text{CR} = \text{sCR} + \text{CR}$) <p>erreicht haben.</p> <p>Die Ergebnisse werden für den finalen Datenschnitt dargestellt: Finaler Datenschnitt: 31.05.2023</p>
OCTANS	<p>Die Gesamtansprechrates ORR ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation aber vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie ein partielles Ansprechen oder besser erreicht haben (Gesamtansprechrates: $\text{ORR} = \geq \text{PR} = \text{sCR} + \text{CR} + \text{VGPR} + \text{PR}$).</p> <p>Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (32-34) basierenden Computeralgorithmus. Die IMWG-Kriterien werden auch für die Kategorisierung des Ansprechens zugrunde gelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sCR (stringentes komplettes Ansprechen) <ul style="list-style-type: none"> ○ negative Immunfixation im Serum oder im Urin und ○ Verschwinden jeglicher Weichteilmanifestationen und ○ < 5 % Plasmazellen im Knochenmark und ○ normales FLC-Verhältnis (Verhältnis freier Leichtketten im Serum) und ○ Abwesenheit von klonalen Plasmazellen (Nachweise durch Immunhistochemie, Immunfluoreszenz oder zwei- bis vier-farbiger Durchflusszytometrie) • CR (komplettes Ansprechen) <ul style="list-style-type: none"> ○ negative Immunfixation im Serum oder im Urin und ○ Verschwinden jeglicher Weichteilmanifestationen und ○ < 5 % Plasmazellen im Knochenmark • VGPR (sehr gutes partielles Ansprechen) <ul style="list-style-type: none"> ○ M-Protein in Serum und Urin mittels Immunfixation aber nicht durch Elektrophorese nachweisbar oder ○ ≥ 90 % Reduktion des M-Proteins im Serum und im Urin (< 100 mg/24 h) • PR (partielles Ansprechen) <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 50 % Reduktion des M-Proteins im Serum und im Urin um ≥ 90 % in 24 h oder auf < 200 mg/24 h erforderlich ○ falls kein M-Protein im Serum und im Urin messbar ist, ist anstelle des M-Proteins eine Reduktion des Unterschieds zwischen beteiligten und unbeteiligten FLC um ≥ 50 % erforderlich ○ falls kein M-Protein im Serum und im Urin messbar und auch der FLC Assay im Serum nicht messbar ist, ist anstelle des M-Proteins eine Reduktion der Plasmazellen im Knochenmark ≥ 50 % erforderlich ○ Reduktion der Weichteilmanifestationen ≥ 50 % (falls zu Beginn Weichteilmanifestationen vorhanden sind)

Studie	Operationalisierung
	<p>Weiterhin wird der Anteil der Studienteilnehmer bestimmt, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation aber vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein sehr gutes partielles Ansprechen oder besser ($\geq \text{VGPR} = \text{sCR} + \text{CR} + \text{VGPR}$) • ein komplettes Ansprechen oder besser ($\geq \text{CR} = \text{sCR} + \text{CR}$) <p>erreicht haben.</p> <p>Die Ergebnisse werden für den finalen Datenschnitt dargestellt: Finaler Datenschnitt: 23.12.2022</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: Gesamtansprechrates (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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Ansprechrates in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ALCYONE und der Studie OCTANS handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (32-34) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Ansprechrates* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Ansprechrates* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Ansprechrates* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem

Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Ansprechrate* ist in der Studie ALCYONE und in der Studie OCTANS als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Ansprechrate* ist in der Studie ALCYONE und in der Studie OCTANS 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 4-38: Ergebnisse für Morbidität – *Ansprechrate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Studie ALCYONE	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)					
<i>ORR (≥PR)</i>	318/350 (90,9%)	263/356 (73,9%)	3,55 [2,29; 5,49] p<0,0001	1,23 [1,15; 1,32] p<0,0001	17,00% [11,50%; 22,40%] p<0,0001
<i>≥VGPR</i>	257/350 (73,4%)	177/356 (49,7%)	2,79 [2,04; 3,83] p<0,0001	1,48 [1,31; 1,67] p<0,0001	23,70% [16,80%; 30,70%] p<0,0001
<i>≥CR</i>	161/350 (46,0%)	90/356 (25,3%)	2,53 [1,84; 3,49] p<0,0001	1,82 [1,47; 2,25] p<0,0001	20,70% [13,80%; 27,60%] p<0,0001
<i>sCR</i>	85/350 (24,3%)	28/356 (7,9%)	3,75 [2,37; 5,94] p<0,0001	3,10 [2,08; 4,63] p<0,0001	16,50% [11,20%; 21,80%] p<0,0001
<p>a: Analyse-Population ITT-Population 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, II oder III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein OR/RR >1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; inkl.: inklusive; ISS: Internationales Staging-System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; sCR: stringentes komplettes Ansprechen (Stringent Complete Response); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison; vs.: versus. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *ORR (≥PR)* im Behandlungsarm 318 Ereignisse (90,9%) und im Kontrollarm 263 Ereignisse (73,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,55 [2,29; 5,49]; p<0,0001),

das Relative Risiko (RR=1,23 [1,15; 1,32]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=17,00% [11,50%; 22,40%]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes $\geq VGPR$ im Behandlungsarm 257 Ereignisse (73,4%) und im Kontrollarm 177 Ereignisse (49,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,79 [2,04; 3,83]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=1,48 [1,31; 1,67]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=23,70% [16,80%; 30,70%]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes $\geq CR$ im Behandlungsarm 161 Ereignisse (46,0%) und im Kontrollarm 90 Ereignisse (25,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,53 [1,84; 3,49]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=1,82 [1,47; 2,25]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=20,70% [13,80%; 27,60%]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes sCR im Behandlungsarm 85 Ereignisse (24,3%) und im Kontrollarm 28 Ereignisse (7,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,75 [2,37; 5,94]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=3,10 [2,08; 4,63]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=16,50% [11,20%; 21,80%]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Morbidität – *Ansprechrate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

Studie OCTANS	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Finaler Datenschnitt (23.12.2022)					
<i>ORR</i> ($\geq PR$)	132/146 (90,4%)	60/74 (81,1%)	2,20 [0,98; 4,93] $p=0,0543$	1,11 [0,99; 1,26] $p=0,0809$	9,20% [-0,80%; 19,30%] $p=0,0726$
$\geq VGPR$	117/146 (80,1%)	35/74 (47,3%)	4,39 [2,37; 8,11] $p<0,0001$	1,68 [1,30; 2,16] $p<0,0001$	32,30% [19,10%; 45,40%] $p<0,0001$
$\geq CR$	68/146 (46,6%)	14/74 (18,9%)	3,90 [1,99; 7,66] $p<0,0001$	2,50 [1,51; 4,14] $p=0,0003$	28,20% [16,30%; 40,20%] $p<0,0001$
<i>sCR</i>	52/146 (35,6%)	6/74 (8,1%)	6,56 [2,62; 16,45] $p<0,0001$	4,45 [2,00; 9,87] $p=0,0002$	27,80% [17,90%; 37,70%] $p<0,0001$
a: Analyse-Population ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I, II oder III) und Alter (<75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). Ein OR/RR >1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; inkl.: inklusive; ISS: Internationales Staging-System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der					

Studie OCTANS	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Finaler Datenschnitt (23.12.2022)					
jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrates (Overall Response Rate); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; sCR: stringentes komplettes Ansprechen (Stringent Complete Response); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison; vs.: versus. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66) Studienbericht MMY3011 (84).					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *ORR* ($\geq PR$) im Behandlungsarm 132 Ereignisse (90,4%) und im Kontrollarm 60 Ereignisse (81,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes $\geq VGPR$ im Behandlungsarm 117 Ereignisse (80,1%) und im Kontrollarm 35 Ereignisse (47,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,39 [2,37; 8,11]; $p < 0,0001$), das Relative Risiko (RR=1,68 [1,30; 2,16]; $p < 0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=32,30% [19,10%; 45,40%]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes $\geq CR$ im Behandlungsarm 68 Ereignisse (46,6%) und im Kontrollarm 14 Ereignisse (18,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,90 [1,99; 7,66]; $p < 0,0001$), das Relative Risiko (RR=2,50 [1,51; 4,14]; $p = 0,0003$) und die Risikodifferenz (RD=28,20% [16,30%; 40,20%]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *sCR* im Behandlungsarm 52 Ereignisse (35,6%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (8,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=6,56 [2,62; 16,45]; $p < 0,0001$), das Relative Risiko (RR=4,45 [2,00; 9,87]; $p = 0,0002$) und die Risikodifferenz (RD=27,80% [17,90%; 37,70%]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede.

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

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

4.3.1.3.1.5.2 Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen

Studie	Operationalisierung
ALCYONE	<p>Die Zeit bis zum ersten Ansprechen ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Evaluation, in der ein Studienteilnehmer alle Kriterien für ein partielles Ansprechen oder besser erfüllt hat. Die Zeit bis zum Ansprechen \geqVGPR und \geqCR sind entsprechend operationalisiert.</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 (32-34) basierenden Computeralgorithmus.</p> <p>Studienteilnehmer ohne bestätigtes mindestens partielles Ansprechen werden zum Zensierungszeitpunkt für den Endpunkt Zeit bis zur Krankheitsprogression zensiert.</p> <p>Die Ergebnisse werden für den finalen Datenschnitt dargestellt: Finaler Datenschnitt: 31.05.2023</p>
OCTANS	<p>Die Zeit bis zum ersten Ansprechen ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Evaluation, in der ein Studienteilnehmer alle Kriterien für ein partielles Ansprechen oder besser erfüllt hat. Die Zeit bis zum Ansprechen \geqVGPR und \geqCR sind entsprechend operationalisiert.</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 (32-34) basierenden Computeralgorithmus.</p> <p>Studienteilnehmer ohne bestätigtes mindestens partielles Ansprechen werden zum Zensierungszeitpunkt für den Endpunkt Zeit bis zur Krankheitsprogression zensiert.</p> <p>Die Ergebnisse werden für den finalen Datenschnitt dargestellt: Finaler Datenschnitt: 23.12.2022</p>
<p>Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); IMWG: International Myeloma Working Group; 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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *Zeit bis zum Ansprechen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ALCYONE und der Studie OCTANS handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (32-34) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* wird in verschiedenen Populationen ausgewertet. Im Studienbericht der Studie ALCYONE (13) befinden sich Auswertungen innerhalb der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR. In der Studie ALCYONE beträgt die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR für den D-VMP-Arm 9,1 % ((350-318)/350), für den VMP-Arm 26,1 % ((356-263)/356). Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR beträgt in der Studie OCTANS für den D-VMP-Arm 9,6 % ((146-132)/146), für den VMP-Arm 18,9 % ((74-60)/74). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Es liegen jedoch in den jeweiligen Zusatzanalysen zu der Studie ALCYONE (15) und der Studie OCTANS (66) zusätzlich zu den Auswertungen in der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR auch Auswertungen in der ITT-Population vor. Letztere umfasst sämtliche randomisierten Studienteilnehmer. In der ITT-Population ist das ITT-Prinzip per Definition erfüllt. Somit ist für die Auswertungen innerhalb der ITT-Population das ITT-Prinzip für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* für die Studie ALCYONE und die Studie OCTANS 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 Ansprechen* ist in der Studie ALCYONE und in der Studie OCTANS als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* (und entsprechend *Zeit bis zum Ansprechen* \geq VGPR bzw. \geq CR) ist in der Studie ALCYONE und in der Studie OCTANS mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

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

Studie ALCYONE	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)					
Zeit bis zum ersten Ansprechen (≥PR)	D-VMP	318/350 (90,9%)	0,82 [0,79; 0,82]	1,93 [1,61; 2,30] p<0,0001	<0,0001
	VMP	263/356 (73,9%)	1,41 [1,08; 1,48]		
Zeit bis zum Ansprechen (≥VGPR)	D-VMP	257/350 (73,4%)	3,52 [2,86; 4,21]	1,72 [1,41; 2,09] p<0,0001	<0,0001
	VMP	177/356 (49,7%)	6,47 [4,89; 10,35]		
Zeit bis zum Ansprechen (≥CR)	D-VMP	161/350 (46,0%)	16,59 [13,63; 36,66]	1,69 [1,30; 2,19] p<0,0001	<0,0001
	VMP	90/356 (25,3%)	NA [NA; NA]		
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum ersten Ansprechen* im Behandlungsarm 318 Ereignisse (90,9%) und im Kontrollarm 263 Ereignisse (73,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,82 Monate im Behandlungsarm und 1,41 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,93 [1,61; 2,30]; p<0,0001).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum Ansprechen ≥VGPR* im Behandlungsarm 257 Ereignisse (73,4%) und im Kontrollarm 177 Ereignisse (49,7%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,52 Monate im Behandlungsarm und 6,47

Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,72 [1,41; 2,09]; p<0,0001).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum Ansprechen* \geq CR im Behandlungsarm 161 Ereignisse (46,0%) und im Kontrollarm 90 Ereignisse (25,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 16,59 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,69 [1,30; 2,19]; p<0,0001).

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zum Ansprechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

Studie OCTANS	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (23.12.2022)					
Zeit bis zum ersten Ansprechen (\geq PR)	D-VMP	132/146 (90,4%)	0,79 [NA; NA]	1,48 [1,06; 2,06] p=0,0222	0,0216
	VMP	60/74 (81,1%)	1,41 [0,82; 1,45]		
Zeit bis zum Ansprechen (\geq VGPR)	D-VMP	117/146 (80,1%)	2,89 [2,33; 3,38]	2,21 [1,49; 3,27] p<0,0001	<0,0001
	VMP	35/74 (47,3%)	9,04 [4,24; NA]		
Zeit bis zum Ansprechen (\geq CR)	D-VMP	68/146 (46,6%)	12,71 [9,79; NA]	2,74 [1,52; 4,92] p=0,0008	0,0005
	VMP	14/74 (18,9%)	NA [NA; NA]		

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Alter (<75 Jahre vs. \geq 75 Jahre). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.

d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Alter (<75 Jahre vs. \geq 75 Jahre).

Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT)* im Behandlungsarm 132 Ereignisse (90,4%) und im Kontrollarm 60 Ereignisse (81,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,79 Monate im Behandlungsarm und 1,41 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,48 [1,06; 2,06]; p=0,0222).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum Ansprechen \geq VGPR (ITT)* im Behandlungsarm 117 Ereignisse (80,1%) und im Kontrollarm 35 Ereignisse (47,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,89 Monate im Behandlungsarm und 9,04 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=2,21 [1,49; 3,27]; p<0,0001).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum Ansprechen \geq CR (ITT)* im Behandlungsarm 68 Ereignisse (46,6%) und im Kontrollarm 14 Ereignisse (18,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 12,71 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=2,74 [1,52; 4,92]; p=0,0008).

Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie OCTANS für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* für die ITT-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da der Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

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

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

4.3.1.3.1.5.3 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 4-44: Operationalisierung von Morbidität – Dauer des Ansprechens

Studie	Operationalisierung
ALCYONE	<p>Die Dauer des Ansprechens ist für Studienteilnehmer mit bestätigtem Ansprechen (PR oder besser) definiert als Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dokumentation des Ansprechens und dem Datum der ersten Dokumentation der Krankheitsprogression bzw. dem Datum des Todes infolge von Krankheitsprogression, je nachdem, was früher eintritt.</p> <p>Die Bestimmung des Status des Ansprechens und der Krankheitsprogression erfolgen mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus (32-34).</p> <p>Responder ohne Krankheitsprogression werden zum Zeitpunkt der Zensurierung für die Zeit bis zur Krankheitsprogression zensiert.</p> <p>Die Ergebnisse werden für den finalen Datenschnitt dargestellt: Finaler Datenschnitt: 31.05.2023</p>
OCTANS	<p>Die Dauer des Ansprechens ist für Studienteilnehmer mit bestätigtem Ansprechen (PR oder besser) bzw. Studienteilnehmer mit einer VGPR 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 basierenden Computeralgorithmus (32-34).</p> <p>Responder ohne Krankheitsprogression werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitserhebung vor dem Beginn einer Folgetherapie zensiert.</p> <p>Die Ergebnisse werden für den finalen Datenschnitt dargestellt: Finaler Datenschnitt: 23.12.2022</p>
Abkürzungen: IMWG: International Myeloma Working Group; PR: partielles Ansprechen (partial response), VGPR: sehr guten partielles Ansprechen (very good partial response)	

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

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

Tabelle 4-45: 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
ALCYONE	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
OCTANS	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ALCYONE und der Studie OCTANS handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (32-34) 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 und für die Studie OCTANS zusätzlich in der Population mit einem Ansprechen \geq VGPR ausgewertet.

In der Studie ALCYONE beträgt die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR für den D-VMP-Arm 9,1 % ((350-318)/350), für den VMP-Arm 26,1 % ((356-263)/356). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Daher wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt Dauer des Ansprechens in der Studie ALCYONE nicht adäquat umgesetzt.

Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR beträgt in der Studie OCTANS für den D-VMP-Arm 9,6 % ((146-132)/146), für den VMP-Arm 18,9 % ((74-60)/74). Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit einem Ansprechen \geq VGPR beträgt in der Studie OCTANS für den D-VMP-Arm 19,9 % ((146-117)/146), für den VMP-Arm 52,7 % ((74-35)/74). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Daher wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt Dauer des Ansprechens in der Studie ALCYONE nicht adäquat umgesetzt.

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Dauer des Ansprechens ist 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 – Zeit bis zum Ansprechen* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für *Morbidität – Dauer des Ansprechens* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Studie OCTANS	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)					
Dauer des Ansprechens ≥PR	D-VMP	179/318 (56,3%)	46,69 [36,99; 55,46]	0,41 [0,33; 0,50] p<0,0001	<0,0001
	VMP	202/263 (76,8%)	21,19 [18,59; 24,41]		
<p>a: Analyse-Population: Population mit bewertbarem Ansprechen ≥PR. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dauer des Ansprechens* ≥PR (*Population mit bewertbarem Ansprechen*) im Behandlungsarm 179 Ereignisse (56,3%) und im Kontrollarm 202 Ereignisse (76,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 46,69 Monate im Behandlungsarm und 21,19 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,41 [0,33; 0,50]; p<0,0001).

Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* für die Population mit bewertbarem Ansprechen (≥PR) für den finalen Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Morbidität – *Dauer des Ansprechens* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

Studie OCTANS	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (23.12.2022)					
Dauer des Ansprechens ≥PR	D-VMP	61/132 (46,2%)	41,27 [35,09; 46,03]	0,34 [0,21; 0,54] p<0,0001	<0,0001
	VMP	34/60 (56,7%)	18,46 [16,79; 21,88]		
Dauer des Ansprechens ≥VGPR	D-VMP	49/117 (41,9%)	40,54 [36,53; NA]	0,39 [0,22; 0,70] p=0,0016	0,0012
	VMP	19/35 (54,3%)	20,50 [15,90; 24,44]		
<p>a: Analyse-Population: Population mit bewertbarem Ansprechen ≥PR bzw. ≥VGPR. 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 stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66) Studienbericht MMY3011 (84).</p>					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dauer des Ansprechens* ≥PR (*Population mit bewertbarem Ansprechen*) im Behandlungsarm 61 Ereignisse (46,2%) und im Kontrollarm 34 Ereignisse (56,7%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 41,27 Monate im Behandlungsarm und 18,46 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,34 [0,21; 0,54]; p<0,0001).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dauer des Ansprechens* ≥VGPR (*Population mit bewertbarem Ansprechen*) im Behandlungsarm 49 Ereignisse (41,9%) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (54,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 40,54 Monate im Behandlungsarm und 20,50 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,39 [0,22; 0,70]; p=0,0016).

Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie OCTANS für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* für die Population mit bewertbarem Ansprechen (≥PR bzw. ≥VGPR) für den finalen 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.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

4.3.1.3.1.6 Morbidität – Minimale Resterkrankung (MRD)-Negativitätsrate – RCT

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Morbidität – MRD-Negativitätsrate

Studie	Operationalisierung
ALCYONE	Die MRD-Negativitätsrate ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer ohne Nachweis einer minimalen Resterkrankung (negativer MRD-Status) zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen dem Datum der Randomisierung und vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie. Als Schwellenwert werden 10-5 Zellen festgelegt. Als MRD-positiv werden Studienteilnehmer definiert, bei denen alle getesteten Proben MRD-positiv, uneindeutig oder fehlend waren (aufgrund von Kalibrierungsfehlern oder fehlenden Werten). Die Ergebnisse werden für den finalen Datenschnitt dargestellt: Finaler Datenschnitt: 31.05.2023
OCTANS	Die MRD-Negativitätsrate ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer ohne Nachweis einer minimalen Resterkrankung (negativer MRD-Status) zu irgendeinem Zeitpunkt ab der Randomisierung. Als Schwellenwert dient 10-5 Zellen. Als MRD-positiv werden Studienteilnehmer definiert, bei denen alle getesteten Proben MRD-positiv oder mehrdeutig waren. Studienteilnehmer mit fehlendem oder nicht evaluierbarem MRD-Status werden als MRD-positiv eingestuft. Die Ergebnisse werden für den finalen Datenschnitt dargestellt: Finaler Datenschnitt: 23.12.2022
Abkürzungen: MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease).	

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

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *MRD-Negativitätsrate* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ALCYONE und der Studie OCTANS handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die erhobenen Daten werden im Labor ausgewertet, sodass der Endpunkterheber als verblindet gelten kann. Demzufolge kann der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate* ist in der Studie ALCYONE und der Studie OCTANS als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* ist in der Studie ALCYONE und der Studie OCTANS mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Morbidität – MRD-Negativitätsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Studie	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)					
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁵)					
ALCYONE	99/350 (28,3%)	25/356 (7,0%)	5,23 [3,27; 8,36] p<0,0001	4,04 [2,67; 6,12] p<0,0001	21,30% [15,90%; 26,70%] p<0,0001
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. Ein OR/RR>1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15); Studienbericht MMY3007 (12).</p>					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate* (Schwellenwert 10⁻⁵) im Behandlungsarm 99 Ereignisse (28,3%) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (7,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=5,23 [3,27; 8,36]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=4,04 [2,67; 6,12]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=21,30% [15,90%; 26,70%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Morbidität – *MRD-Negativitätsrate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

Studie	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Finaler Datenschnitt (23.12.2022)					
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10⁻⁵)					
OCTANS	59/146 (40,4%)	8/74 (10,8%)	6,03 [2,65; 13,73] p<0,0001	3,82 [1,93; 7,57] p=0,0001	30,20% [19,60%; 40,70%] 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) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. Ein OR/RR>1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66) Studienbericht MMY3011 (84).</p>					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate* (Schwellenwert 10⁻⁵) im Behandlungsarm 59 Ereignisse (40,4%) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (10,8%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=6,03 [2,65; 13,73]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=3,82 [1,93; 7,57]; p=0,0001) und die Risikodifferenz (RD=30,20% [19,60%; 40,70%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

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

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

4.3.1.3.1.7 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 4-52: Operationalisierung von Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

Studie	Operationalisierung
ALCYONE	Die Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Beginns der nachfolgenden Myelomtherapie. Tod durch Krankheitsprogression ohne Start einer nachfolgenden Myelomtherapie wird als Ereignis gezählt. Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung zurückziehen oder nicht mehr erfasst werden können („lost to Follow-Up“) oder aus einem anderen Grund als Krankheitsprogression sterben, werden zum Zeitpunkt des Todes oder des letzten bekannten Überlebenszeitpunktes zensiert. Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: Finaler Datenschnitt: 31.05.2023
OCTANS	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: Finaler Datenschnitt: 23.12.2022

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

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – 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
ALCYONE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
OCTANS	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

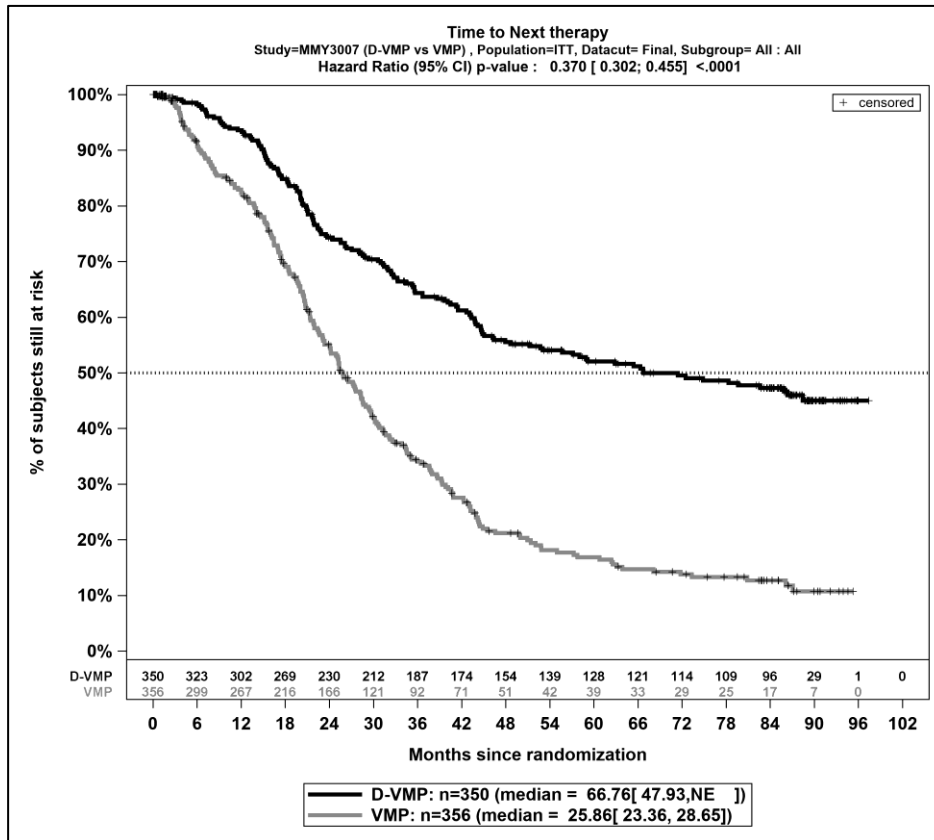
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)					
ALCYONE	D-VMP	160/350 (45,7%)	66,76 [47,93; NA]	0,37 [0,30; 0,46] p<0,0001	<0,0001
	VMP	258/356 (72,5%)	25,86 [23,36; 28,65]		
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* im Behandlungsarm 160 Ereignisse (45,7%) und im Kontrollarm 258 Ereignisse (72,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 66,76 Monate im Behandlungsarm und 25,86 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,37 [0,30; 0,46]; p<0,0001).

Die Abbildung 4-8 zeigt für die Studie ALCYONE die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* für die ITT-Population für den finalen Datenschnitt.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

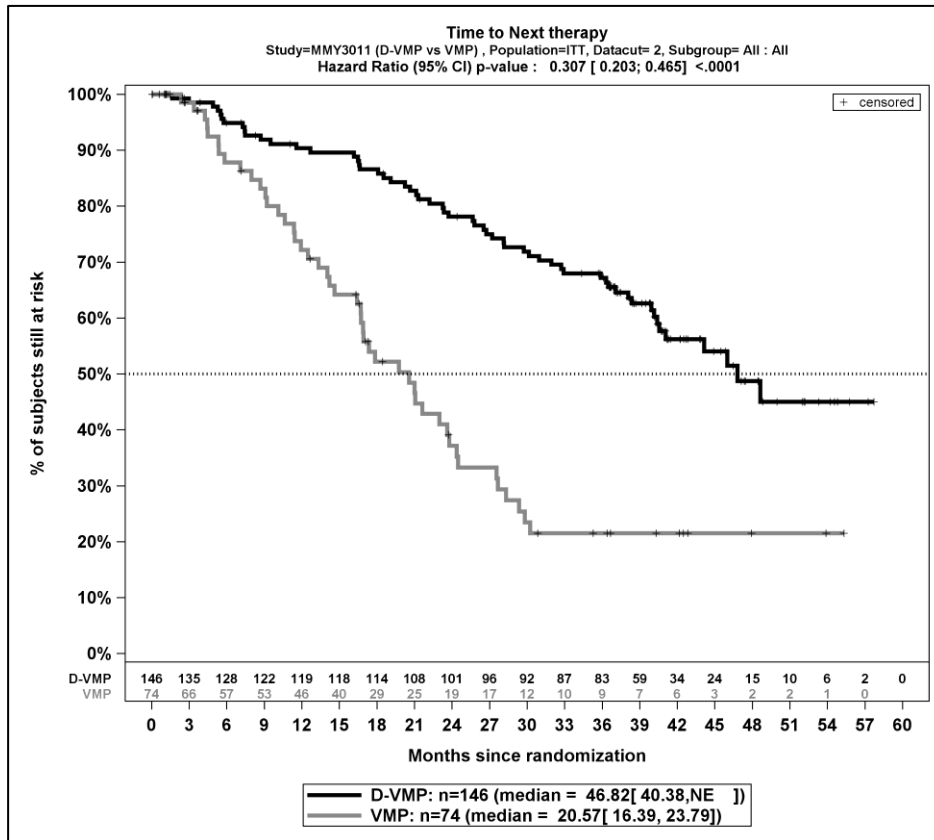
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (23.12.2022)					
OCTANS	D-VMP	57/146 (39,0%)	46,82 [40,38; NA]	0,31 [0,20; 0,47] p<0,0001	<0,0001
	VMP	46/74 (62,2%)	20,57 [16,39; 23,79]		
<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) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66) Studienbericht MMY3011 (84).</p>					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* im Behandlungsarm 57 Ereignisse (39,0%) und im Kontrollarm 46 Ereignisse (62,2%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 46,82 Monate im Behandlungsarm und 20,57 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,31 [0,20; 0,47]; p<0,0001).

Die Abbildung 4-9 zeigt für die Studie OCTANS die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* für die ITT-Population für den finalen Datenschnitt.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

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.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

4.3.1.3.1.8 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 4-56: Operationalisierung von Morbidität – EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
ALCYONE	<p>Das Instrument EQ-5D-5L ist ein generisches Messinstrument zur patientenberichteten Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt, einem deskriptiven Teil bestehend aus 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz, Angst) mit je 5 Antwortmöglichkeiten und einer visuellen Analogskala zum Gesundheitszustand. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Dossier nicht präsentiert, da er nur populationsbezogen interpretierbar ist.</p> <p>Domäne EQ-5D VAS: Die EQ-5D VAS ist eine visuelle Analogskala im Standardlayout einer vertikalen Skala mit einem Wertebereich von 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand). Dabei werden die Befragten gebeten, ihren eigenen aktuellen Gesundheitszustand auf der Skala einzuschätzen.</p> <p>Die Änderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EQ-5D-5L und damit auch der EQ-5D VAS durch den Studienteilnehmer sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • innerhalb eines Zeitraums von 21 Tagen vor Randomisierung (zu Baseline) • anschließend im 1. Behandlungsjahr alle 12 Wochen beginnend mit Tag 1 des 1. Zyklus, ab dem 2. Behandlungsjahr alle 24 Wochen bis zum Eintritt der Krankheitsprogression • in Woche 8 und 16 nach der Krankheitsprogression innerhalb eines zweiwöchigen Zeitfensters vor bzw. nach dem gesetzten Messzeitpunkt <p>Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur ersten 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. Tod durch Krankheitsprogression wird nicht als Verschlechterung gewertet. Es wird die Veränderung in Form der Zeit bis zu einer einmaligen Verbesserung oder Verschlechterung um einen Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (hier: \geq Schwellenwert 15 Punkte) berichtet. Die Analyse schließt Erhebungen unabhängig von der Folgetherapie ein.</p> <p>Die Ergebnisse werden für den finalen Datenschnitt dargestellt: Finaler Datenschnitt: 31.05.2023</p>
OCTANS	<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</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Ausfüllen des Instruments EQ-5D-5L und damit auch der EQ-5D VAS durch den Studienteilnehmer sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • innerhalb eines Zeitraums von 21 Tagen vor Randomisierung (zu Baseline) • anschließend im 1. Behandlungsjahr alle 12 Wochen beginnend mit Tag 1 des 1. Zyklus, ab dem 2. Behandlungsjahr alle 24 Wochen bis zum Eintritt der Krankheitsprogression • in Woche 8 und 16 nach der Krankheitsprogression innerhalb eines zweiwöchigen Zeitfensters vor bzw. nach dem gesetzten Messzeitpunkt <p>Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur ersten 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. Tod durch Krankheitsprogression wird nicht als Verschlechterung gewertet. Es wird die Veränderung in Form der Zeit bis zu einer einmaligen Verbesserung oder Verschlechterung um einen Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (hier: \geq Schwellenwert 15 Punkte) berichtet. Die Analyse schließt Erhebungen unabhängig von der Folgetherapie ein. Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:</p> <p>Die Ergebnisse werden für den finalen Datenschnitt dargestellt: Finaler Datenschnitt: 23.12.2022</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).	

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 4-57: 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
ALCYONE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
OCTANS	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien ALCYONE und OCTANS handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet.

Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt *EQ-5D VAS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EQ-5D VAS* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. Die sonstigen verzerrenden Aspekte werden für die Studien ALCYONE und OCTANS separat betrachtet.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EQ-5D VAS* für die Studien ALCYONE und OCTANS weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EQ-5D-5L untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie ALCYONE für den finalen Datenschnitt in der Tabelle 4-58 und für die Studie OCTANS in Tabelle 4-59 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 für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt ebenfalls für den finalen Datenschnitt der Studie ALCYONE in der Tabelle 4-58 und für die Studie OCTANS in der Tabelle 4-59 dargestellt.

Tabelle 4-58: Rücklaufquote des Erhebungsinstrumentes *EQ-5D VAS* für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie ALCYONE, Finaler Datenschnitt

ALCYONE								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VMP		VMP		D-VMP		VMP	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	350		356		350		356	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mind. einem Verlaufswert			
					293 (83,7%)		285 (80,1%)	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalte n n (%)	Erwarte t n	Erhalten n (%)
Baselin	350	315	356	325	350	315	356	325

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

ALCYONE								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VMP		VMP		D-VMP		VMP	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	350		356		350		356	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mind. einem Verlaufswert			
					293 (83,7%)		285 (80,1%)	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
e		(90,0%)		(91,3%)		(90,0%)		(91,3%)
Monat 3	326	279 (85,6%)	324	258 (79,6%)	337	280 (83,1%)	341	261 (76,5%)
Monat 6	317	248 (78,2%)	286	217 (75,9%)	335	250 (74,6%)	334	220 (65,9%)
Monat 9	300	241 (80,3%)	258	189 (73,3%)	330	244 (73,9%)	331	195 (58,9%)
Monat 12	288	228 (79,2%)	243	186 (76,5%)	326	230 (70,6%)	324	194 (59,9%)
Monat 18	253	206 (81,4%)		0	302	210 (69,5%)	297	139 (46,8%)
Monat 24	210	158 (75,2%)		0	298	161 (54,0%)	290	85 (29,3%)
Monat 30	190	164 (86,3%)		0	286	166 (58,0%)	267	74 (27,7%)
Monat 36	168	145 (86,3%)		0	274	154 (56,2%)	248	49 (19,8%)
Monat 42	150	125 (83,3%)		0	263	128 (48,7%)	231	34 (14,7%)
Monat 48	132	102 (77,3%)		0	252	107 (42,5%)	206	23 (11,2%)
Monat 54	124	99 (79,8%)		0	236	101 (42,8%)	190	18 (9,5%)
Monat 60	110	84 (76,4%)		0	219	86 (39,3%)	177	12 (6,8%)
Monat 66	100	59 (59,0%)		0	208	59 (28,4%)	171	10 (5,8%)
Monat 72	93	50 (53,8%)		0	205	53 (25,9%)	162	8 (4,9%)
Monat 78	87	42 (48,3%)		0	198	42 (21,2%)	153	8 (5,2%)

ALCYONE								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VMP		VMP		D-VMP		VMP	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	350		356		350		356	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mind. einem Verlaufswert			
					293 (83,7%)		285 (80,1%)	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Monat 84	85	23 (27,1%)		0	185	23 (12,4%)	145	2 (1,4%)
Monat 90	41	9 (22,0%)		0	179	12 (6,7%)	140	2 (1,4%)
Monat 96	6	0		0	178	1 (0,6%)	139	0
<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. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; EuroQoL: European Quality of Life; ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>								

In der Studie ALCYONE beträgt die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung zum finalen Datenschnitt für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen mehr als 90 % (90,0 % im D-VMP-Arm, 91,3 % im VMP-Arm). Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 60 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 66 unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP-Arm ist die Rücklaufquote bis zum Monat 12 oberhalb von 70 %. Ab Monat 18 ist die Rücklaufquote im VMP-Arm bei 0 %, da die maximale Therapiedauer für diesen Therapiearm erreicht wurde.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum finalen Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung

des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (90,0 % im D-VMP-Arm, 91,3 % im VMP-Arm). Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 12 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 18 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 3 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 6 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum finalen Datenschnitt ist im D-VMP-Arm für 293 Studienteilnehmer (83,7 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EQ-5D-5L vorhanden, für den VMP-Arm ist dieses für 285 Studienteilnehmer (80,1 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum finalen 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-VMP: 33,87 Monate, VMP: 18,94 Monate). Die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein und können sich außerdem daraus ergeben, dass es sich bei VMP im Kontrollarm um eine finite Therapie handelt, im D-VMP Arm Daratumumab jedoch bis zur Krankheitsprogression verabreicht wird. Eine potenziell informative Zensurierung kann nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-59: Rücklaufquote des Erhebungsinstrumentes *EQ-5D VAS* für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie OCTANS, Finaler Datenschnitt

OCTANS								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VMP		VMP		D-VMP		VMP	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	146		74		146		74	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mind. einem Verlaufswert			
					140 (95,9 %)		70 (94,6 %)	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	146	146 (100 %)	74	74 (100 %)	146	146 (100 %)	74	74 (100 %)
Monat 3	133	125 (94,0 %)	66	58 (87,9 %)	143	128 (89,5 %)	72	61 (84,7 %)
Monat 6	129	113 (87,6 %)	60	51 (85,0 %)	142	118 (83,1 %)	72	56 (77,8 %)
Monat 9	119	103 (86,6 %)	53	43 (81,1 %)	139	108 (77,7 %)	69	49 (71,0 %)

OCTANS								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VMP		VMP		D-VMP		VMP	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	146		74		146		74	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mind. einem Verlaufswert			
	140 (95,9 %)				70 (94,6 %)			
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Monat 12	115	95 (82,6 %)	46	31 (67,4 %)	137	98 (71,5 %)	67	38 (56,7 %)
Monat 18	110	89 (80,9 %)	3	3 (100 %)	133	98 (73,7 %)	64	25 (39,1 %)
Monat 24	98	79 (80,6 %)		0 (0 %)	129	88 (68,2 %)	63	21 (33,3 %)
Monat 30	85	66 (77,6 %)		0 (0 %)	125	76 (60,8 %)	61	10 (16,4 %)
Monat 36	76	60 (78,9 %)		0 (0 %)	118	65 (55,1 %)	56	3 (5,4 %)
Monat 42	58	39 (67,2 %)		0 (0 %)	116	46 (39,7 %)	52	2 (3,8 %)
Monat 48	22	15 (68,2 %)		0 (0 %)	114	20 (17,5 %)	51	2 (3,9 %)
Monat 54	12	6 (50,0 %)		0 (0 %)	114	9 (7,9 %)	51	1 (2,0 %)
Monat 60	5	2 (40,0 %)		0 (0 %)	113	2 (1,8 %)	51	1 (2,0 %)

OCTANS							
Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
D-VMP		VMP		D-VMP		VMP	
Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
146		74		146		74	
Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Rücklaufquote Population unter Behandlung:				Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mind. einem Verlaufswert			
				140 (95,9 %)		70 (94,6 %)	
Rücklaufquote ITT-Population:							
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.				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-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; EuroQoL: European Quality of Life; ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.			
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)							

In der Studie OCTANS beträgt die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung zum finalen Datenschnitt für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen 100 %. Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 36 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 42 unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP-Arm ist die Rücklaufquote bis zum Monat 9 oberhalb von 70 %. Ab Monat 24 ist die Rücklaufquote im VMP-Arm bei 0 %, da die maximale Therapiedauer für diesen Therapiearm erreicht wurde.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum finalen Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen bei 100 %. Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 18 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 24 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 9 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 12 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum finalen Datenschnitt ist im D-VMP-Arm für 140 Studienteilnehmer (95,9 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EQ-5D-5L vorhanden, für den VMP-

Arm ist dieses für 70 Studienteilnehmer (94,6 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum finalen 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-VMP: 31,72 Monate, VMP: 13,83 Monate). Die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern und können sich daraus ergeben, dass es sich bei VMP im Kontrollarm um eine finite Therapie handelt, im D-VMP Arm Daratumumab jedoch bis zur Krankheitsprogression verabreicht wird. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.8.1 Morbidität – EQ-5D VAS – Verlaufswerte

Für die Studie ALCYONE werden in Tabelle 4-60 und Abbildung 4-10 für die Studie OCTANS werden in Tabelle 4-61 und Abbildung 4-11 die Verlaufswerte für den Endpunkt EQ-5D VAS dargestellt.

Tabelle 4-60: Verlaufswerte für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

ALCYONE						
EQ-5D VAS	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	350			356		
Baseline	315	57,749	20,281	325	60,320	20,556
Monat 3	280	67,857	16,828	261	65,291	15,947
Monat 6	250	68,532	15,590	221	68,321	15,981
Monat 9	244	70,398	15,508	195	70,497	15,287
Monat 12	230	69,343	17,185	194	71,216	15,108
Monat 18	211	73,498	14,226	140	73,336	15,701
Monat 24	162	70,623	15,903	85	72,412	16,450
Monat 30	166	72,012	15,676	74	72,622	15,383
Monat 36	155	72,084	14,849	48	71,896	16,277
Monat 42	129	73,287	14,495	34	71,882	16,203
Monat 48	107	70,804	16,294	23	72,957	11,796
Monat 54	101	73,683	18,196	18	75,111	10,209
Monat 60	86	73,884	17,067	12	69,083	11,437
Monat 66	59	73,373	14,360	10	70,400	11,862
Monat 72	53	69,453	19,736	8	71,375	14,832
Monat 78	42	72,786	15,719	8	71,875	15,376
Monat 84	23	74,870	10,885	2	65,000	21,213
Monat 90	12	67,250	18,400	2	60,000	28,284
Monat 96	1	87,000				

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).

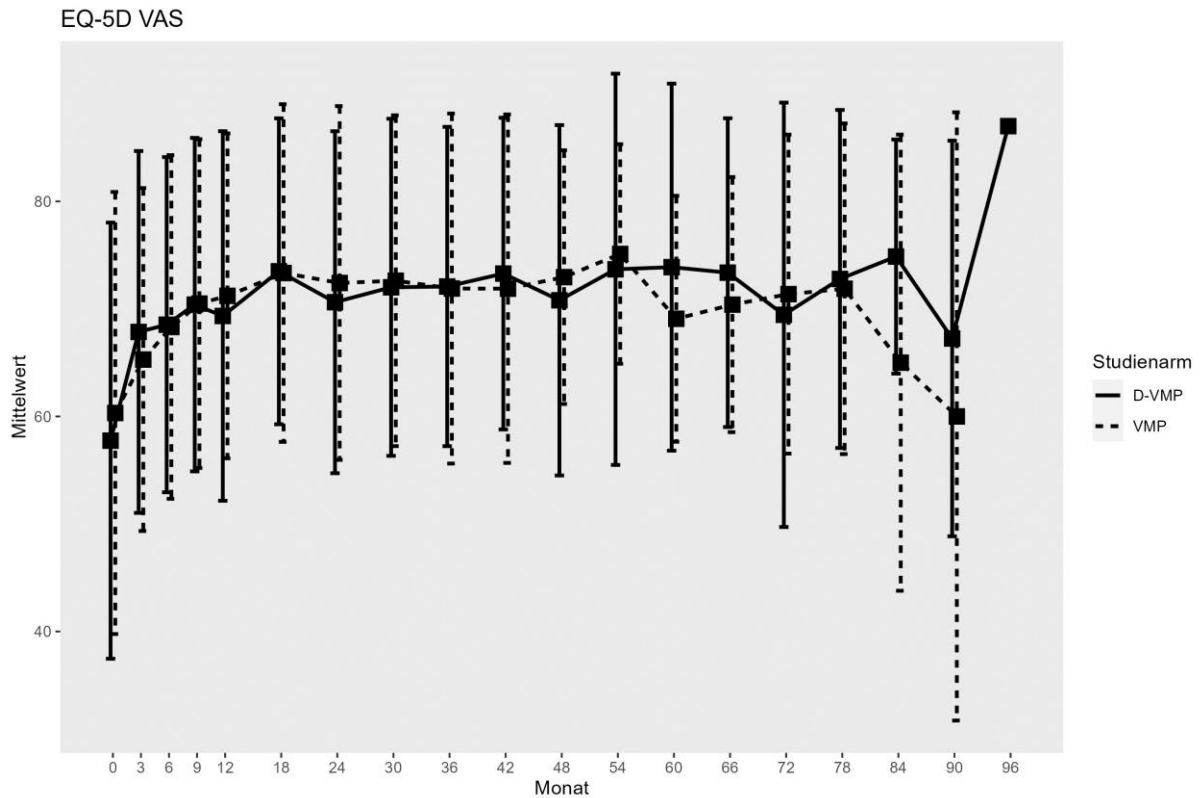


Abbildung 4-10: Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Tabelle 4-61: Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

OCTANS						
EQ-5D VAS	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	146			74		
Baseline	146	70,151	18,091	74	67,865	17,393
Monat 3	128	75,328	15,781	61	73,213	17,275
Monat 6	118	77,381	13,827	56	74,411	16,034
Monat 9	108	78,509	14,917	49	77,224	14,291
Monat 12	99	81,263	12,518	39	76,821	14,790
Monat 18	98	79,184	13,349	26	80,231	9,348
Monat 24	89	78,966	13,955	21	79,667	12,780
Monat 30	76	80,934	11,660	10	80,800	10,768
Monat 36	66	79,288	14,736	3	68,333	16,073
Monat 42	46	80,348	13,736	2	70,000	14,142
Monat 48	20	77,750	13,692	2	80,000	0,000
Monat 54	9	72,222	18,893	1	80,000	
Monat 60	2	55,000	49,497	1	80,000	

OCTANS						
EQ-5D VAS	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).						

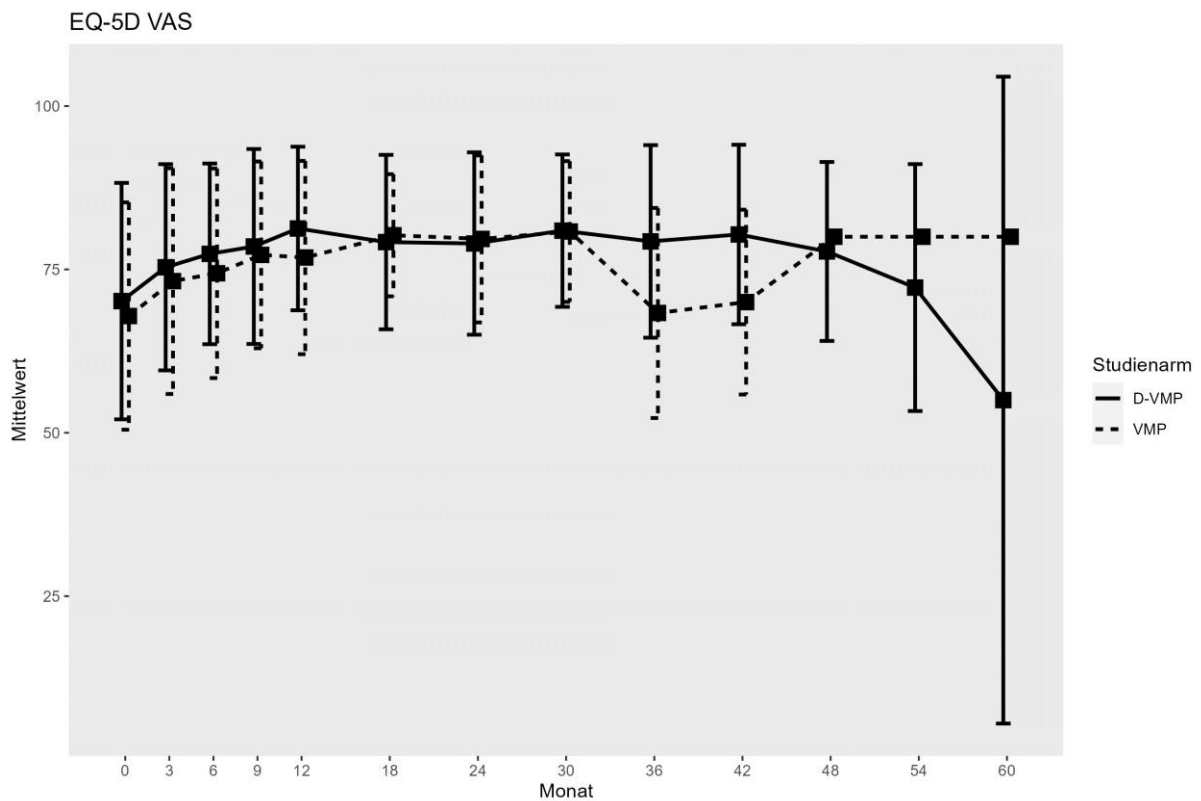


Abbildung 4-11: Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

4.3.1.3.1.8.2 Morbidität – EQ-5D VAS – Responderanalysen

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Morbidität – EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

EQ-5D VAS	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)								
Erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15								
ALCYONE	186/350 (53,1%)	8,97 [6,96; 11,83]	139/356 (39,0%)	12,26 [9,56; 19,12]	1,78 [1,31; 2,40] p=0,0002	1,36 [1,16; 1,59] p=0,0002	14,00% [6,70%; 21,20%] p=0,0002	1,22 [0,97; 1,53] p=0,0852
Erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15								
ALCYONE	72/350 (20,6%)	NA [NA; NA]	67/356 (18,8%)	NA [55,79; NA]	1,13 [0,78; 1,64] p=0,5283	1,10 [0,82; 1,48] p=0,5287	1,90% [-4,00%; 7,70%] p=0,5288	0,81 [0,57; 1,14] p=0,2174
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Verbesserung: Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS erste Verbesserung \geq Schwellenwert 15* im Behandlungsarm 186 Ereignisse (53,1%) und im Kontrollarm 139 Ereignisse (39,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,78 [1,31; 2,40]; p=0,0002), das Relative Risiko (RR=1,36 [1,16; 1,59]; p=0,0002) und die Risikodifferenz (RD=14,00% [6,70%; 21,20%]; p=0,0002) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,97 Monate im Behandlungsarm und 12,26 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,22 [0,97; 1,53]; p=0,0852).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15* im Behandlungsarm 72 Ereignisse (20,6%) und im Kontrollarm 67 Ereignisse (18,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,81 [0,57; 1,14]; p=0,2174).

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Morbidität – EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

EQ-5D VAS	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (23.12.2022)								
Erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15								
OCTANS	69/146 (47,3%)	21,91 [10,51; 38,31]	33/74 (44,6%)	16,43 [8,25; NA]	1,11 [0,63; 1,97] p=0,7233	1,06 [0,78; 1,43] p=0,7237	2,50% [-11,20%; 16,20%] p=0,7211	0,78 [0,50; 1,20] p=0,2534
Erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15								
OCTANS	37/146 (25,3%)	NA [NA; NA]	13/74 (17,6%)	NA [32,85; NA]	1,57 [0,77; 3,17] p=0,2161	1,42 [0,81; 2,51] p=0,2216	7,50% [-3,70%; 18,70%] p=0,1906	1,00 [0,52; 1,91] p=0,9951
<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) 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) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Verbesserung: Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS erste Verbesserung \geq Schwellenwert 15* im Behandlungsarm 69 Ereignisse (47,3%) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (44,6%). 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 21,91 Monate im Behandlungsarm und 16,43 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,78 [0,50; 1,20]; p=0,2534).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15* im Behandlungsarm 37 Ereignisse (25,3%) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (17,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,00 [0,52; 1,91]; p=0,9951).

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie OCTANS für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verbesserung und Verschlechterung \geq Schwellenwert 15* für die ITT-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da für den Endpunkt *EQ-5D VAS Verbesserung und Verschlechterung \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.

Die Ergebnisse der Metaanalyse mit festen Effekten der Studien ALCYONE und OCTANS werden ergänzend in Anhang 4-K dargestellt.

4.3.1.3.1.9 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 4-64: Operationalisierung von Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Studie	Operationalisierung
ALCYONE	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

Studie	Operationalisierung
	<p>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 (150) in Punkte zwischen 0 und 100 transformiert. Eine höhere Bewertung bedeutet eine höhere (bessere) gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptommiveau.</p> <p>Domäne EORTC QLQ-C30 Symptomskalen: Eine niedrigere Punktzahl in den Symptomskalen ist mit einer Verbesserung der krankheitsbezogenen Symptome zu interpretieren. Die Änderung in den Symptomskalen unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • innerhalb eines Zeitraums von 21 Tagen vor Randomisierung (zu Baseline) • anschließend im 1. Behandlungsjahr alle 12 Wochen beginnend mit Tag 1 des 1. Zyklus, ab dem 2. Behandlungsjahr alle 24 Wochen bis zum Eintritt der Krankheitsprogression • in Woche 8 und 16 nach der Krankheitsprogression innerhalb eines zweiwöchigen Zeitfensters vor bzw. nach dem gesetzten Messzeitpunkt <p>Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verschlechterung und Verbesserung dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensuriert. Tod durch Krankheitsprogression wird nicht als Verschlechterung gewertet. 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 Analyse schließt Erhebungen unabhängig von der Folgetherapie ein.</p> <p>Die Ergebnisse werden für den finalen Datenschnitt dargestellt: Finaler Datenschnitt: 31.05.2023</p>
OCTANS	<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>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (150) in Punkte zwischen 0 und 100 transformiert. Eine höhere Bewertung bedeutet eine höhere (bessere) gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptommiveau.</p> <p>Domäne EORTC QLQ-C30 Symptomskalen: Eine niedrigere Punktzahl in den Symptomskalen ist mit einer Verbesserung der krankheitsbezogenen Symptome zu interpretieren. Die Änderung in den Symptomskalen unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • innerhalb eines Zeitraums von 21 Tagen vor Randomisierung (zu Baseline) • anschließend im 1. Behandlungsjahr alle 12 Wochen beginnend mit Tag 1 des 1. Zyklus, ab dem 2. Behandlungsjahr alle 24 Wochen bis zum Eintritt der Krankheitsprogression • in Woche 8 und 16 nach der Krankheitsprogression innerhalb eines zweiwöchigen Zeitfensters vor bzw. nach dem gesetzten Messzeitpunkt <p>Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verschlechterung und Verbesserung dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Tod durch Krankheitsprogression wird nicht als Verschlechterung gewertet. 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 Analyse schließt Erhebungen unabhängig von der Folgetherapie ein.</p> <p>Die Ergebnisse werden für den finalen Datenschnitt dargestellt: Finaler Datenschnitt: 23.12.2022</p>
<p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference).</p>	

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

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

Tabelle 4-65: 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
ALCYONE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
OCTANS	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. Die sonstigen verzerrenden Aspekte werden für die Studie ALCYONE und der Studie OCTANS separat betrachtet.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für die Studie ALCYONE weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes *EORTC QLQ-C30* untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie ALCYONE für den finalen Datenschnitt in Anhang 4-F 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 ALCYONE für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den finalen Datenschnitt in Tabelle 4-66 dargestellt.

Tabelle 4-66: Rücklaufquote des Erhebungsinstruments *EORTC QLQ-C30* für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie ALCYONE, Finaler Datenschnitt

ALCYONE								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VMP		VMP		D-VMP		VMP	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	350		356		350		356	
	Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mind. einem Verlaufswert							
	295 (84,3%)				286 (80,3%)			
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	350	317 (90,6%)	356	327 (91,9%)	350	317 (90,6%)	356	327 (91,9%)
Monat 3	326	281 (86,2%)	324	260 (80,2%)	337	282 (83,7%)	341	263 (77,1%)
Monat 6	317	251 (79,2%)	286	221 (77,3%)	335	253 (75,5%)	334	224 (67,1%)
Monat 9	300	241 (80,3%)	258	192 (74,4%)	330	244 (73,9%)	331	198 (59,8%)
Monat 12	288	231 (80,2%)	243	186 (76,5%)	326	233 (71,5%)	324	194 (59,9%)
Monat 18	253	206 (81,4%)		0	302	210 (69,5%)	297	141 (47,5%)
Monat 24	210	160 (76,2%)		0	298	163 (54,7%)	290	86 (29,7%)
Monat 30	190	165 (86,8%)		0	286	167 (58,4%)	267	74 (27,7%)
Monat 36	168	146 (86,9%)		0	274	155 (56,6%)	248	50 (20,2%)
Monat 42	150	126 (84,0%)		0	263	129 (49,0%)	231	34 (14,7%)
Monat 48	132	104 (78,8%)		0	252	109 (43,3%)	206	23 (11,2%)
Monat 54	124	99 (79,8%)		0	236	101 (42,8%)	190	18 (9,5%)
Monat 60	110	84 (76,4%)		0	219	86 (39,3%)	177	12 (6,8%)

ALCYONE								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VMP		VMP		D-VMP		VMP	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	350		356		350		356	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mind, einem Verlaufswert			
					295 (84,3%)		286 (80,3%)	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Monat 66	100	59 (59,0%)		0	208	59 (28,4%)	171	10 (5,8%)
Monat 72	93	50 (53,8%)		0	205	53 (25,9%)	162	8 (4,9%)
Monat 78	87	42 (48,3%)		0	198	42 (21,2%)	153	8 (5,2%)
Monat 84	85	23 (27,1%)		0	185	23 (12,4%)	145	2 (1,4%)
Monat 90	41	9 (22,0%)		0	179	12 (6,7%)	140	2 (1,4%)
Monat 96	6	0		0	178	1 (0,6%)	139	0
<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, Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet,</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; EuroQoL: European Quality of Life; ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison, Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>								

In der Studie ALCYONE beträgt die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung zum finalen Datenschnitt für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen mehr als 90 % (90,6 % im D-VMP-Arm, 91,9 % im VMP-Arm). Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 60 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 66 unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP-Arm ist die Rücklaufquote bis zum Monat 12 oberhalb von 70 %. Ab Monat 18 ist die Rücklaufquote bei 0 %, da die maximale Therapiedauer für diesen Therapiearm erreicht wurde.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum finalen Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (90,6 % im D-VMP-Arm, 91,9 % im VMP-Arm). Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 12 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 18 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 3 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 6 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum finalen Datenschnitt ist im D-VMP-Arm für 295 Studienteilnehmer (84,3 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den VMP-Arm ist dieses für 286 Studienteilnehmer (80,3 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum finalen 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-VMP: 33,87 Monate, VMP: 18,89 Monate). Die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein und können sich außerdem daraus ergeben, dass es sich bei VMP im Kontrollarm um eine finite Therapie handelt, im D-VMP Arm Daratumumab jedoch bis zur Krankheitsprogression verabreicht wird. Eine potenziell informative Zensurierung kann nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-67: Rücklaufquote des Erhebungsinstrumentes *EORTC QLQ-C30* für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie OCTANS, Finaler Datenschnitt

OCTANS								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VMP		VMP		D-VMP		VMP	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	146		74		146		74	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mind. einem Verlaufswert			
					140 (95,9 %)		70 (94,6 %)	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	146	146 (100 %)	74	74 (100 %)	146	146 (100 %)	74	74 (100 %)
Monat 3	133	125	66	58	143	128	72	61

OCTANS								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VMP		VMP		D-VMP		VMP	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)			
	146		74		146		74	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mind. einem Verlaufswert			
	140 (95,9 %)		70 (94,6 %)					
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
		(94,0 %)		(87,9 %)		(89,5 %)		(84,7 %)
Monat 6	129	112 (86,8 %)	60	51 (85,0 %)	142	117 (82,4 %)	72	56 (77,8 %)
Monat 9	119	103 (86,6 %)	53	43 (81,1 %)	139	108 (77,7 %)	69	49 (71,0 %)
Monat 12	115	95 (82,6 %)	46	31 (67,4 %)	137	98 (71,5 %)	67	38 (56,7 %)
Monat 18	110	89 (80,9 %)	3	3 (100 %)	133	98 (73,7 %)	64	25 (39,1 %)
Monat 24	98	79 (80,6 %)		0 (0 %)	129	88 (68,2 %)	63	21 (33,3 %)
Monat 30	85	66 (77,6 %)		0 (0 %)	125	76 (60,8 %)	61	10 (16,4 %)
Monat 36	76	60 (78,9 %)		0 (0 %)	118	65 (55,1 %)	56	3 (5,4 %)
Monat 42	58	39 (67,2 %)		0 (0 %)	116	46 (39,7 %)	52	2 (3,8 %)
Monat 48	22	15 (68,2 %)		0 (0 %)	114	21 (18,4 %)	51	2 (3,9 %)
Monat 54	12	6 (50,0 %)		0 (0 %)	114	9 (7,9 %)	51	1 (2,0 %)
Monat 60	5	2 (40,0 %)		0 (0 %)	113	2 (1,8 %)	51	1 (2,0 %)

OCTANS								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VMP		VMP		D-VMP		VMP	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	146		74		146		74	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mind. einem Verlaufswert			
					140 (95,9 %)		70 (94,6 %)	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
<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-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; EuroQoL: European Quality of Life; ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)</p>								

In der Studie OCTANS beträgt die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung zum finalen Datenschnitt für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen 100 %. Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 36 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 42 unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP-Arm ist die Rücklaufquote bis zum Monat 9 oberhalb von 70 %. Ab Monat 24 ist die Rücklaufquote im VMP-Arm bei 0 %, da die maximale Therapiedauer für diesen Therapiearm erreicht wurde.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum finalen Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen bei 100 %. Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 18 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 24 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 9 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 12 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum finalen Datenschnitt ist im D-VMP-Arm für 140 Studienteilnehmer (95,9 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für

den VMP-Arm ist dieses für 70 Studienteilnehmer (94,6 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum finalen 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-VMP: 31,72 Monate, VMP: 13,83 Monate). Die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein und können sich außerdem daraus ergeben, dass es sich bei VMP im Kontrollarm um eine finite Therapie handelt, im D-VMP Arm Daratumumab jedoch bis zur Krankheitsprogression verabreicht wird. Eine potenziell informative Zensurierung kann nicht ausgeschlossen werden.

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

4.3.1.3.1.9.1 Morbidität – EORTC QLQ C30 Symptomskalen – Verlaufswerte

In Tabelle 4-68 bis Tabelle 4-85 und der dazugehörigen Abbildung 4-12 bis Abbildung 4-29 werden die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für die Studien ALCYONE und OCTANS dargestellt.

Tabelle 4-68: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Schmerz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

ALCYONE						
EORTC QLQ-C30 Schmerz	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	350			356		
Baseline	317	46,267	33,057	327	43,119	31,429
Monat 3	282	29,196	24,889	263	31,686	26,760
Monat 6	253	25,758	24,728	225	24,148	22,373
Monat 9	244	24,727	23,786	198	23,990	22,617
Monat 12	233	24,964	23,218	194	24,399	22,707
Monat 18	211	22,354	20,938	142	21,244	24,241
Monat 24	164	24,898	24,734	86	22,287	24,066
Monat 30	167	22,355	22,906	74	23,874	24,841

ALCYONE						
EORTC QLQ-C30 Schmerz	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Monat 36	156	21,261	22,286	50	24,333	24,792
Monat 42	130	18,590	18,519	34	22,059	22,368
Monat 48	109	22,630	26,109	23	16,667	20,719
Monat 54	101	23,267	26,361	18	14,815	17,977
Monat 60	86	23,256	23,884	12	20,833	20,257
Monat 66	59	24,576	25,211	10	10,000	16,102
Monat 72	53	25,472	28,042	8	18,750	16,517
Monat 78	42	23,810	23,896	8	16,667	29,547
Monat 84	23	21,739	23,265	2	8,333	11,785
Monat 90	12	33,333	25,624	2	25,000	35,355
Monat 96	1	50,000				

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; 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; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).

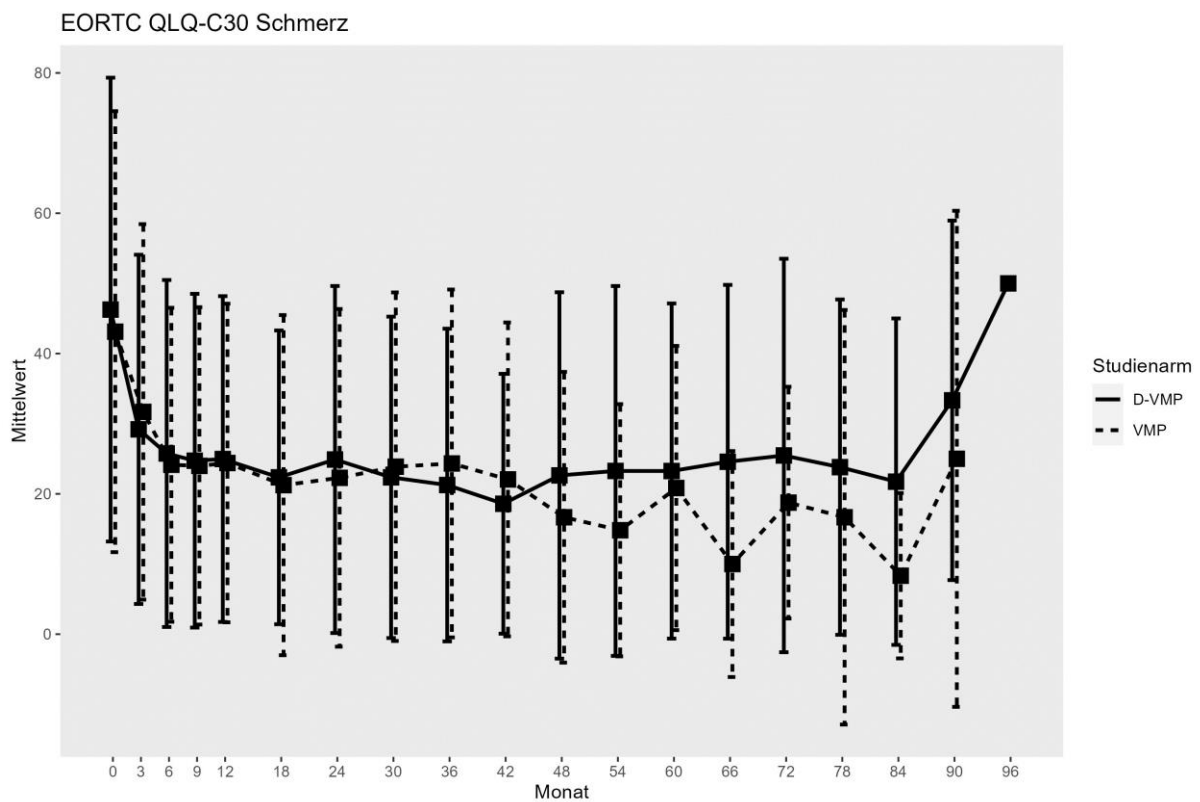


Abbildung 4-12: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Schmerz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Tabelle 4-69: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Schmerz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

OCTANS						
EORTC QLQ-C30 Schmerz	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	146			74		
Baseline	146	31,279	28,155	74	35,586	28,844
Monat 3	128	24,349	19,272	61	23,497	22,848
Monat 6	117	19,943	21,132	56	19,345	20,542
Monat 9	108	19,290	18,394	49	18,367	21,582
Monat 12	99	14,646	17,540	39	21,795	24,825
Monat 18	98	16,327	17,087	26	14,744	17,843
Monat 24	89	17,416	20,399	21	23,016	26,602
Monat 30	76	14,035	16,567	10	20,000	17,213
Monat 36	66	17,424	21,169	3	5,556	9,623
Monat 42	46	13,768	18,021	2	16,667	23,570
Monat 48	21	12,698	24,667	2	16,667	0,000
Monat 54	9	18,519	19,444	1	0,000	
Monat 60	2	33,333	23,570	1	0,000	

OCTANS						
EORTC QLQ-C30 Schmerz	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; 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; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.						
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).						

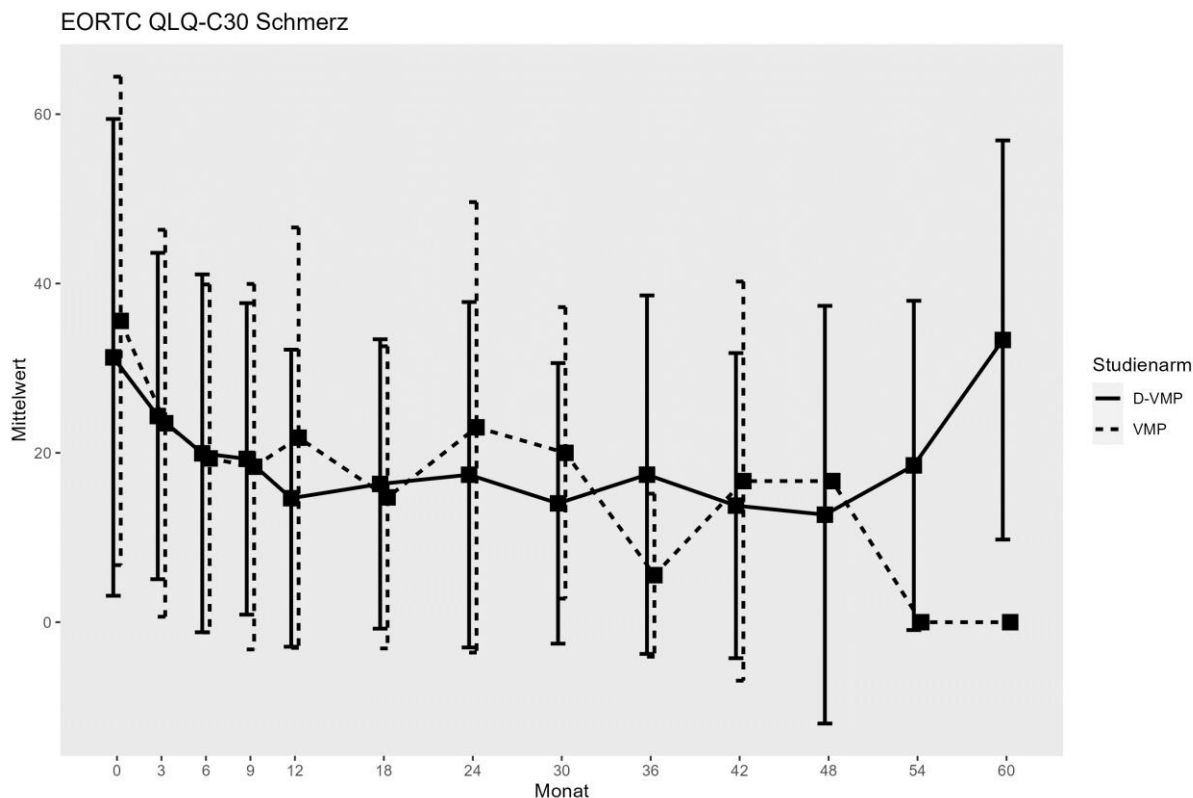


Abbildung 4-13: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Schmerz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

Tabelle 4-70: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Fatigue* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

ALCYONE						
EORTC QLQ-C30 Fatigue	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	350			356		
Baseline	317	42,727	25,676	327	41,182	25,757
Monat 3	282	34,870	22,337	263	35,446	21,319
Monat 6	253	30,040	21,377	225	30,025	20,880
Monat 9	244	29,281	21,151	198	29,574	19,136

ALCYONE						
EORTC QLQ-C30 Fatigue	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Monat 12	233	28,469	21,558	194	29,152	21,779
Monat 18	211	26,066	21,355	142	29,108	21,121
Monat 24	164	28,455	19,891	86	31,654	22,580
Monat 30	167	27,212	19,916	74	30,330	20,831
Monat 36	156	27,778	19,120	50	32,222	20,234
Monat 42	130	25,299	17,933	34	30,392	21,418
Monat 48	109	29,766	19,059	23	30,918	16,397
Monat 54	101	28,383	20,577	18	24,691	15,507
Monat 60	86	26,357	19,436	12	26,852	20,355
Monat 66	59	29,190	21,826	10	28,889	21,082
Monat 72	53	34,801	23,574	8	30,556	16,534
Monat 78	42	29,630	21,063	8	31,944	22,567
Monat 84	23	25,121	17,478	2	0,000	0,000
Monat 90	12	46,296	23,130	2	33,333	47,140
Monat 96	1	44,444				

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; 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; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).

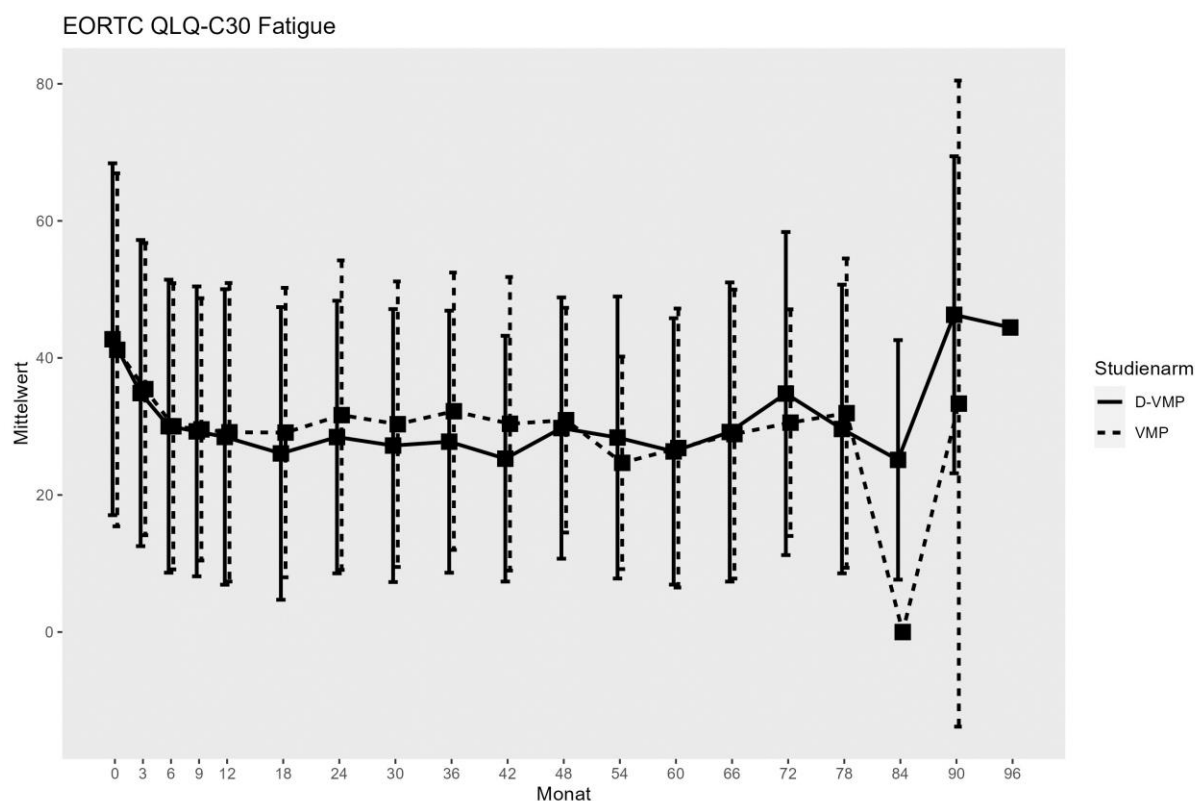


Abbildung 4-14: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Fatigue* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Tabelle 4-71: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Fatigue* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

OCTANS						
EORTC QLQ-C30 Fatigue	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	146			74		
Baseline	146	32,496	21,761	74	27,327	17,271
Monat 3	128	28,993	18,032	61	27,140	17,512
Monat 6	117	26,781	17,272	56	23,214	18,261
Monat 9	108	25,206	17,427	49	22,449	16,895
Monat 12	99	21,661	15,982	39	26,496	21,268
Monat 18	98	21,995	14,089	26	23,932	17,125
Monat 24	89	23,720	17,503	21	26,455	13,369
Monat 30	76	21,345	15,155	10	30,000	13,907
Monat 36	66	23,737	20,150	3	25,926	6,415
Monat 42	46	23,913	20,816	2	16,667	7,857
Monat 48	21	22,751	20,329	2	33,333	0,000

OCTANS						
EORTC QLQ-C30 Fatigue	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Monat 54	9	28,395	18,519	1	33,333	
Monat 60	2	44,444	0,000	1	22,222	

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; 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; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).

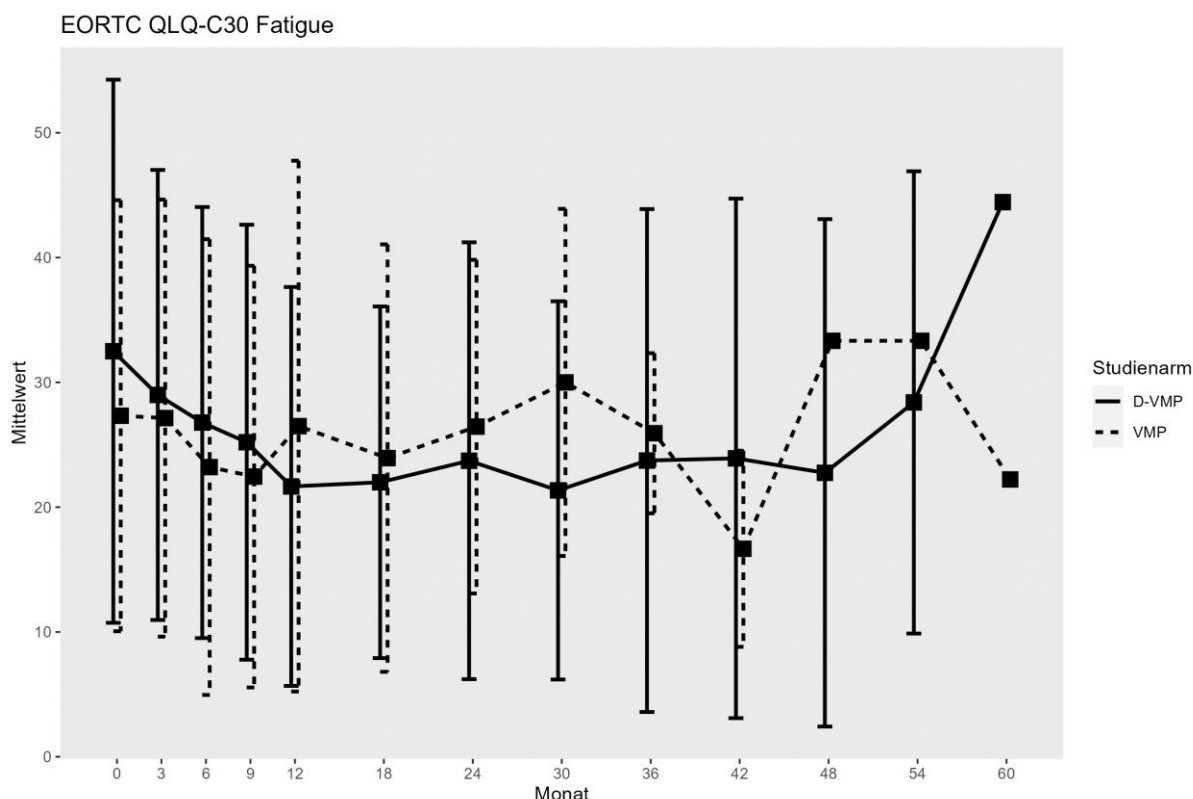


Abbildung 4-15: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Fatigue* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

Tabelle 4-72: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

ALCYONE						
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	350			356		
Baseline	317	5,363	12,409	327	5,454	13,566
Monat 3	282	6,619	14,391	263	7,541	15,722

ALCYONE						
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Monat 6	253	2,701	7,301	225	4,519	11,809
Monat 9	244	3,484	9,342	198	4,545	12,526
Monat 12	233	2,647	7,975	194	4,467	12,001
Monat 18	211	1,896	7,021	142	2,934	8,720
Monat 24	164	2,947	9,758	86	4,457	15,429
Monat 30	167	1,697	7,234	74	3,153	8,581
Monat 36	156	3,632	12,312	50	3,000	8,709
Monat 42	130	2,821	8,838	34	1,471	6,313
Monat 48	109	1,376	5,136	23	1,449	4,802
Monat 54	101	1,650	6,012	18	0,926	3,928
Monat 60	86	1,357	6,867	12	2,778	6,487
Monat 66	59	2,542	8,079	10	1,667	5,270
Monat 72	53	2,830	10,199	8	2,083	5,893
Monat 78	42	3,571	10,105	8	0,000	0,000
Monat 84	23	0,000	0,000	2	0,000	0,000
Monat 90	12	0,000	0,000	2	0,000	0,000
Monat 96	1	0,000				

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; 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; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).

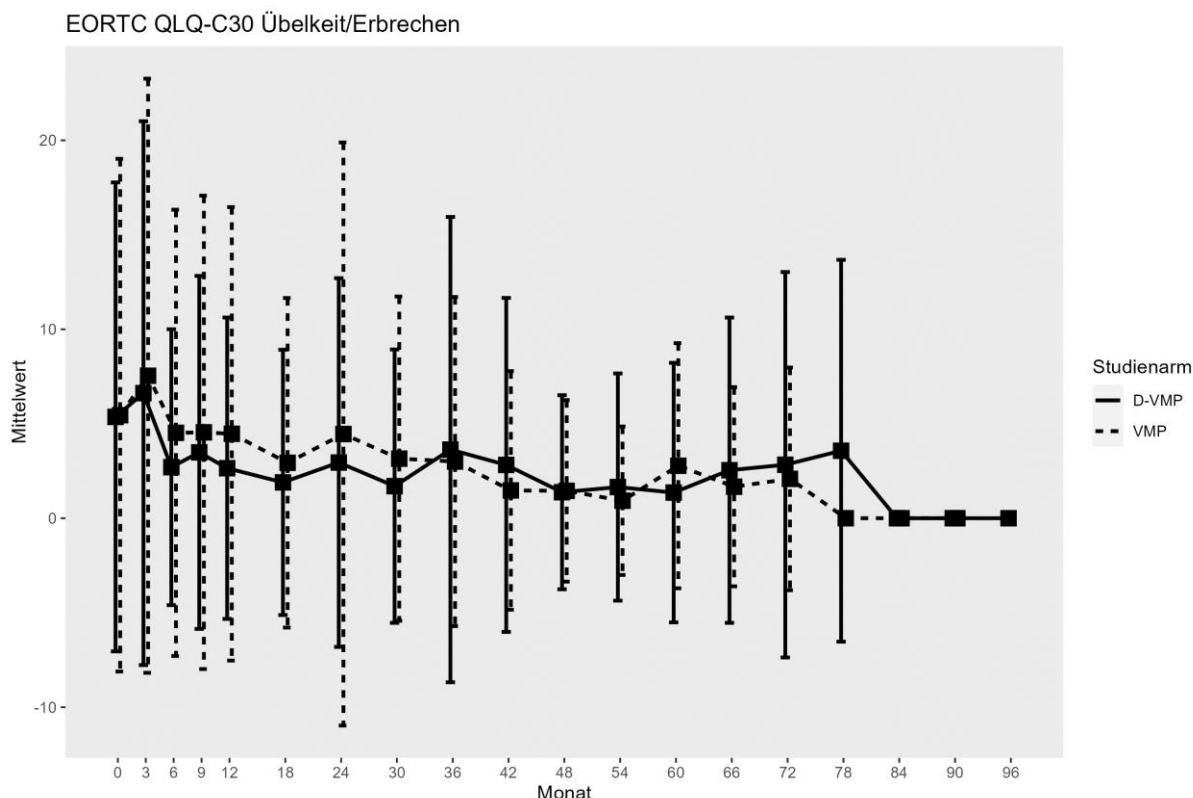


Abbildung 4-16: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Tabelle 4-73: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

OCTANS						
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	146			74		
Baseline	146	4,452	11,294	74	5,631	10,424
Monat 3	128	3,125	7,756	61	6,011	14,283
Monat 6	117	2,564	9,692	56	2,976	8,473
Monat 9	108	3,241	9,521	49	3,401	8,988
Monat 12	99	2,020	6,421	39	8,547	16,164
Monat 18	98	2,041	6,880	26	1,923	5,430
Monat 24	89	3,745	9,651	21	3,968	8,983
Monat 30	76	2,193	6,854	10	3,333	7,027
Monat 36	66	5,051	14,898	3	0,000	0,000
Monat 42	46	2,536	7,831	2	8,333	11,785
Monat 48	21	4,762	11,952	2	8,333	11,785
Monat 54	9	5,556	11,785	1	0,000	

OCTANS						
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Monat 60	2	16,667	23,570	1	0,000	

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; 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; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).

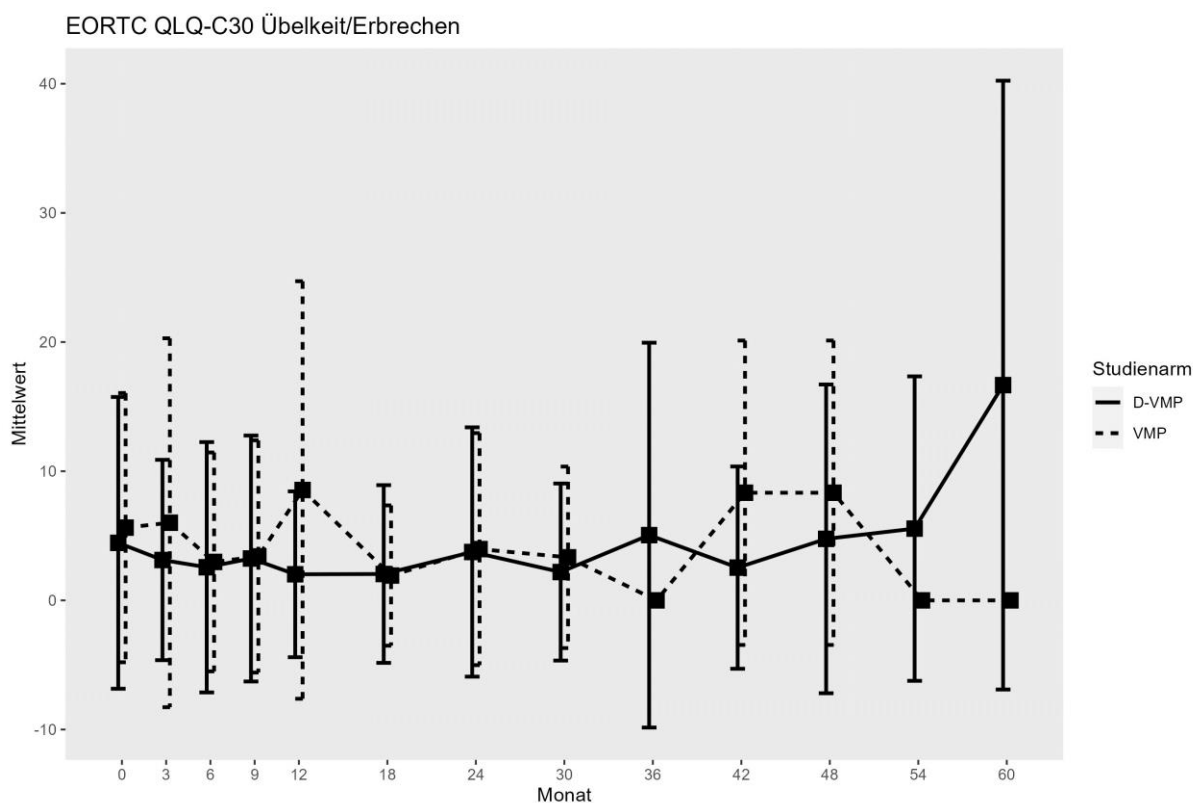


Abbildung 4-17: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

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

ALCYONE						
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	350			356		
Baseline	317	18,297	24,911	327	19,368	24,742
Monat 3	282	14,303	21,516	263	14,322	23,521
Monat 6	253	12,648	20,528	225	14,370	19,818

ALCYONE						
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Monat 9	244	12,842	21,145	198	14,141	21,553
Monat 12	233	12,160	20,294	194	16,151	23,565
Monat 18	211	10,269	18,542	142	13,380	20,651
Monat 24	164	11,382	19,691	86	15,891	25,425
Monat 30	167	11,178	18,151	74	12,613	19,664
Monat 36	156	16,880	22,875	50	14,667	21,466
Monat 42	130	12,821	19,193	34	14,706	23,486
Monat 48	109	13,761	20,891	23	17,391	24,349
Monat 54	101	11,881	20,322	18	18,519	20,523
Monat 60	86	16,667	21,542	12	19,444	22,285
Monat 66	59	15,254	17,856	10	20,000	17,213
Monat 72	53	16,352	21,306	8	16,667	35,635
Monat 78	42	13,492	18,123	8	8,333	15,430
Monat 84	23	7,246	14,058	2	0,000	0,000
Monat 90	12	25,000	28,868	2	16,667	23,570
Monat 96	1	0,000				

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; 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; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).

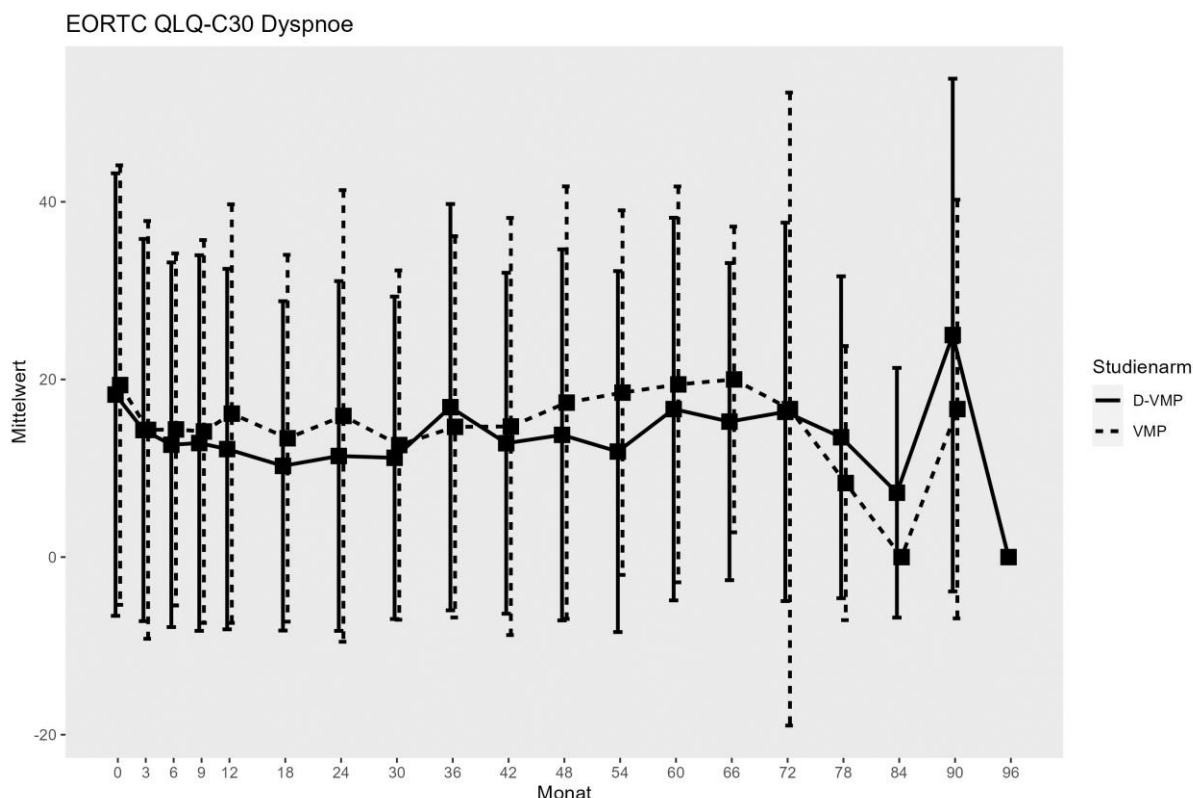


Abbildung 4-18: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Dyspnoe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Tabelle 4-75: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Dyspnoe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

OCTANS						
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	146			74		
Baseline	146	15,525	19,638	74	15,315	20,783
Monat 3	128	13,542	20,679	61	11,475	19,134
Monat 6	117	14,245	20,676	56	8,929	16,195
Monat 9	108	15,123	21,561	49	9,524	20,412
Monat 12	99	13,468	19,587	39	14,530	19,934
Monat 18	98	12,585	16,933	26	8,974	15,078
Monat 24	89	11,985	18,968	21	15,873	20,053
Monat 30	76	10,526	15,597	10	16,667	17,568
Monat 36	66	14,646	21,186	3	22,222	38,490
Monat 42	46	9,420	16,723	2	50,000	70,711
Monat 48	21	11,111	16,102	2	16,667	23,570
Monat 54	9	7,407	14,699	1	0,000	

OCTANS						
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Monat 60	2	16,667	23,570	1	0,000	

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; 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; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).

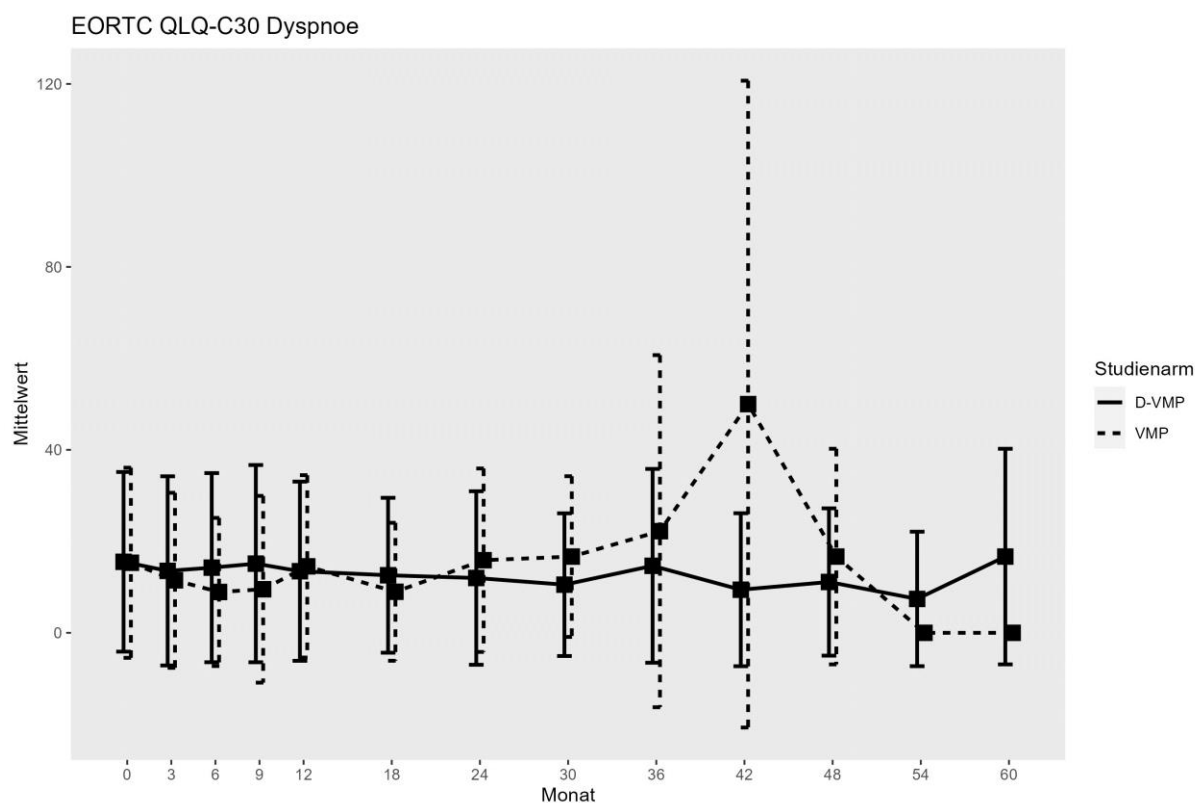


Abbildung 4-19: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Dyspnoe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

Tabelle 4-76: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Insomnie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

ALCYONE						
EORTC QLQ-C30 Insomnie	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	350			356		
Baseline	317	29,758	30,023	327	27,829	31,171
Monat 3	282	23,641	29,638	263	27,250	29,214
Monat 6	253	20,685	26,525	225	20,148	26,707

ALCYONE						
EORTC QLQ-C30 Insomnie	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Monat 9	244	21,038	26,259	198	18,013	24,123
Monat 12	233	18,455	24,328	194	18,729	26,257
Monat 18	211	14,850	23,245	142	18,310	25,289
Monat 24	164	19,512	25,016	86	20,543	28,084
Monat 30	167	18,563	23,882	74	20,721	29,040
Monat 36	156	18,162	24,050	50	21,333	24,056
Monat 42	130	15,641	22,424	34	18,627	26,197
Monat 48	109	22,018	26,145	23	17,391	22,178
Monat 54	101	19,802	26,741	18	24,074	29,826
Monat 60	86	21,318	27,493	12	22,222	21,711
Monat 66	59	19,774	22,419	10	23,333	35,312
Monat 72	53	18,868	24,901	8	16,667	17,817
Monat 78	42	16,667	25,767	8	12,500	24,801
Monat 84	23	20,290	24,077	2	0,000	0,000
Monat 90	12	16,667	17,408	2	16,667	23,570
Monat 96	1	66,667				

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; 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; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).

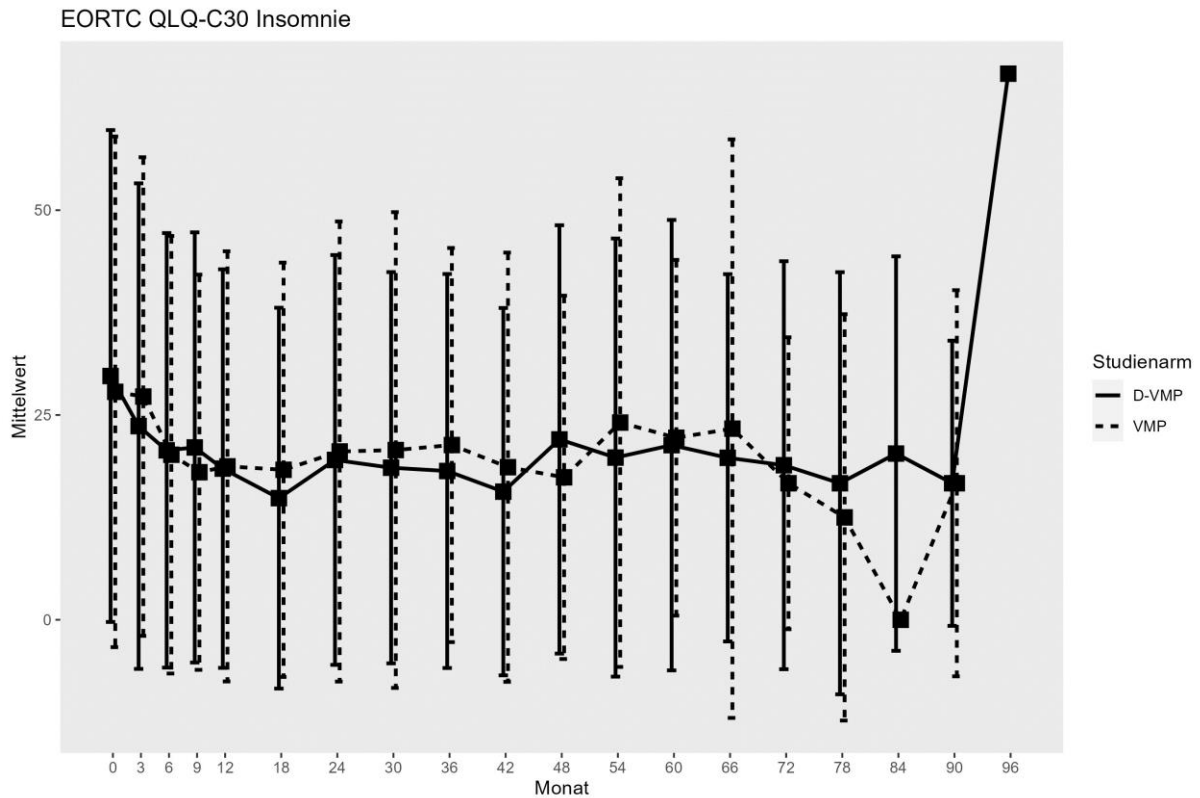


Abbildung 4-20: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Insomnie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Tabelle 4-77: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Insomnie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

OCTANS						
EORTC QLQ-C30 Insomnie	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	146			74		
Baseline	146	19,863	25,243	74	18,919	20,704
Monat 3	128	19,271	25,310	61	17,486	20,733
Monat 6	117	17,664	22,562	56	16,667	21,082
Monat 9	108	17,593	22,538	49	11,565	19,897
Monat 12	99	16,498	23,022	39	14,530	22,679
Monat 18	98	15,986	19,868	26	19,231	23,425
Monat 24	89	17,228	25,182	21	25,397	20,829
Monat 30	76	13,158	22,495	10	10,000	16,102
Monat 36	66	14,141	22,691	3	44,444	19,245
Monat 42	46	17,391	21,930	2	33,333	0,000
Monat 48	21	19,048	29,005	2	33,333	0,000
Monat 54	9	18,519	24,216	1	33,333	

OCTANS						
EORTC QLQ-C30 Insomnie	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Monat 60	2	66,667	0,000	1	33,333	

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; 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; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).

EORTC QLQ-C30 Insomnie

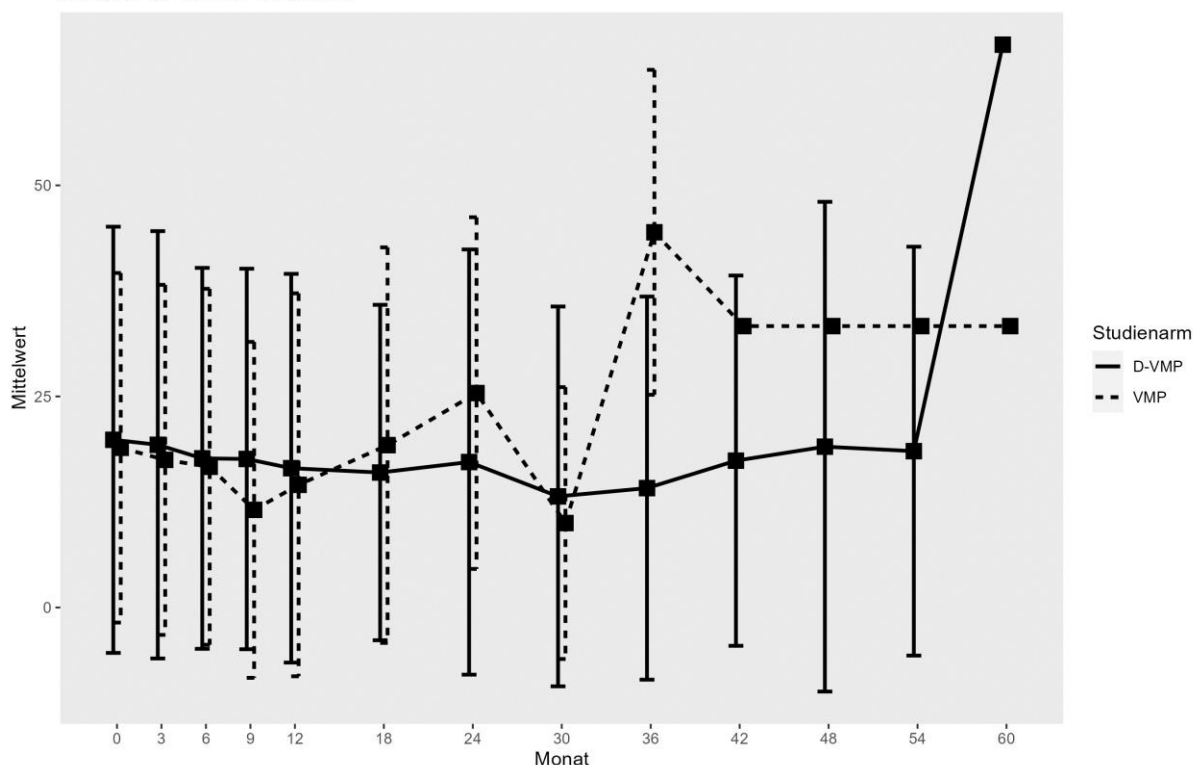


Abbildung 4-21: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Insomnie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

Tabelle 4-78: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

ALCYONE						
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	350			356		
Baseline	317	22,503	28,161	327	21,814	26,623
Monat 3	282	19,385	26,427	263	17,110	24,514
Monat 6	253	14,229	23,183	225	12,741	21,950

ALCYONE						
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Monat 9	244	14,754	24,399	198	10,101	18,368
Monat 12	233	10,300	20,265	194	12,371	21,896
Monat 18	211	8,689	17,916	142	11,268	22,767
Monat 24	164	11,789	20,803	86	11,628	22,151
Monat 30	167	8,184	18,464	74	10,811	17,542
Monat 36	156	9,188	19,148	50	9,333	19,095
Monat 42	130	8,718	20,143	34	4,902	14,524
Monat 48	109	10,703	19,710	23	5,797	12,918
Monat 54	101	10,231	17,475	18	11,111	22,866
Monat 60	86	6,589	16,023	12	16,667	30,151
Monat 66	59	11,864	22,963	10	6,667	14,055
Monat 72	53	14,465	20,159	8	12,500	35,355
Monat 78	42	9,524	18,458	8	4,167	11,785
Monat 84	23	1,449	6,950	2	16,667	23,570
Monat 90	12	19,444	26,432	2	0,000	0,000
Monat 96	1	0,000				

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; 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; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).

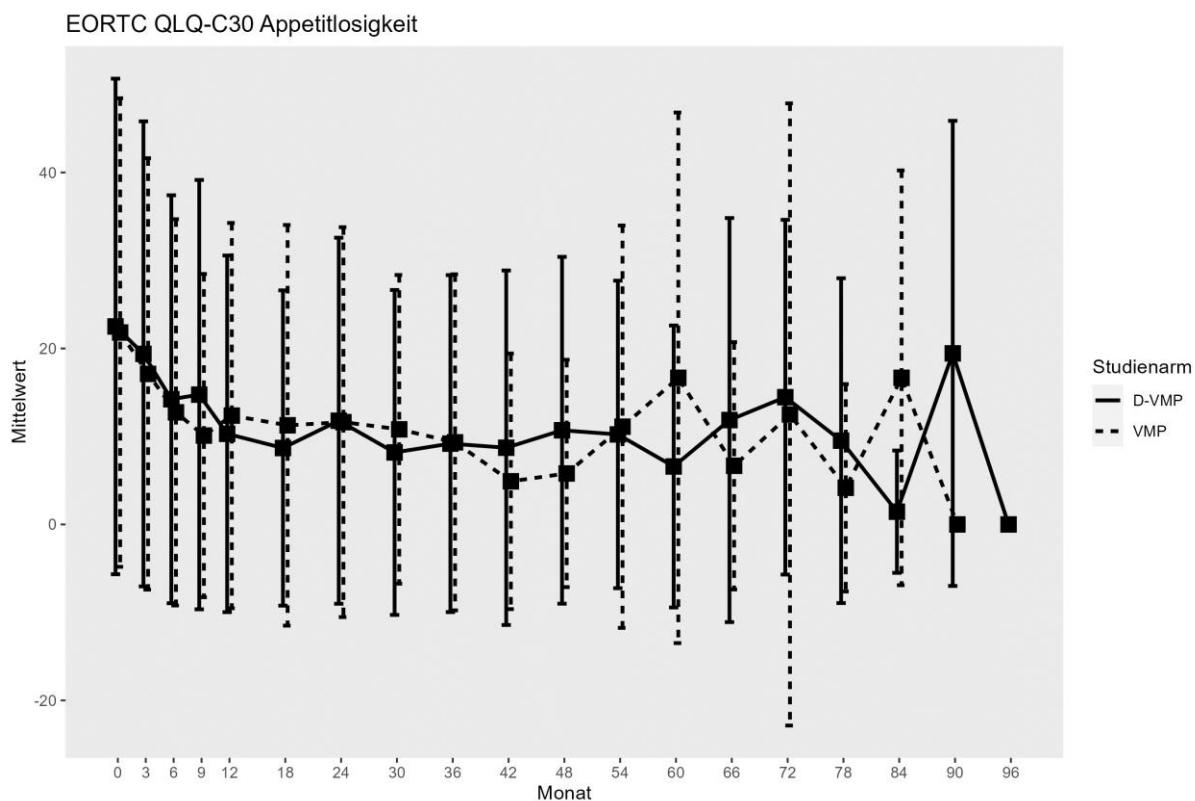


Abbildung 4-22: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Tabelle 4-79: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

OCTANS						
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	146			74		
Baseline	146	16,438	24,836	74	16,216	21,541
Monat 3	128	13,021	21,830	61	15,847	21,608
Monat 6	117	12,251	20,807	56	15,476	21,048
Monat 9	108	12,346	19,115	49	12,925	20,203
Monat 12	99	10,438	17,591	39	20,513	27,161
Monat 18	98	8,163	15,182	26	11,538	16,172
Monat 24	89	8,989	17,953	21	14,286	19,920
Monat 30	76	7,456	15,005	10	13,333	23,307
Monat 36	66	11,111	20,534	3	44,444	19,245
Monat 42	46	9,420	22,947	2	16,667	23,570
Monat 48	21	9,524	15,430	2	33,333	0,000
Monat 54	9	25,926	27,778	1	33,333	

OCTANS						
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Monat 60	2	50,000	23,570	1	0,000	

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; 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; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).

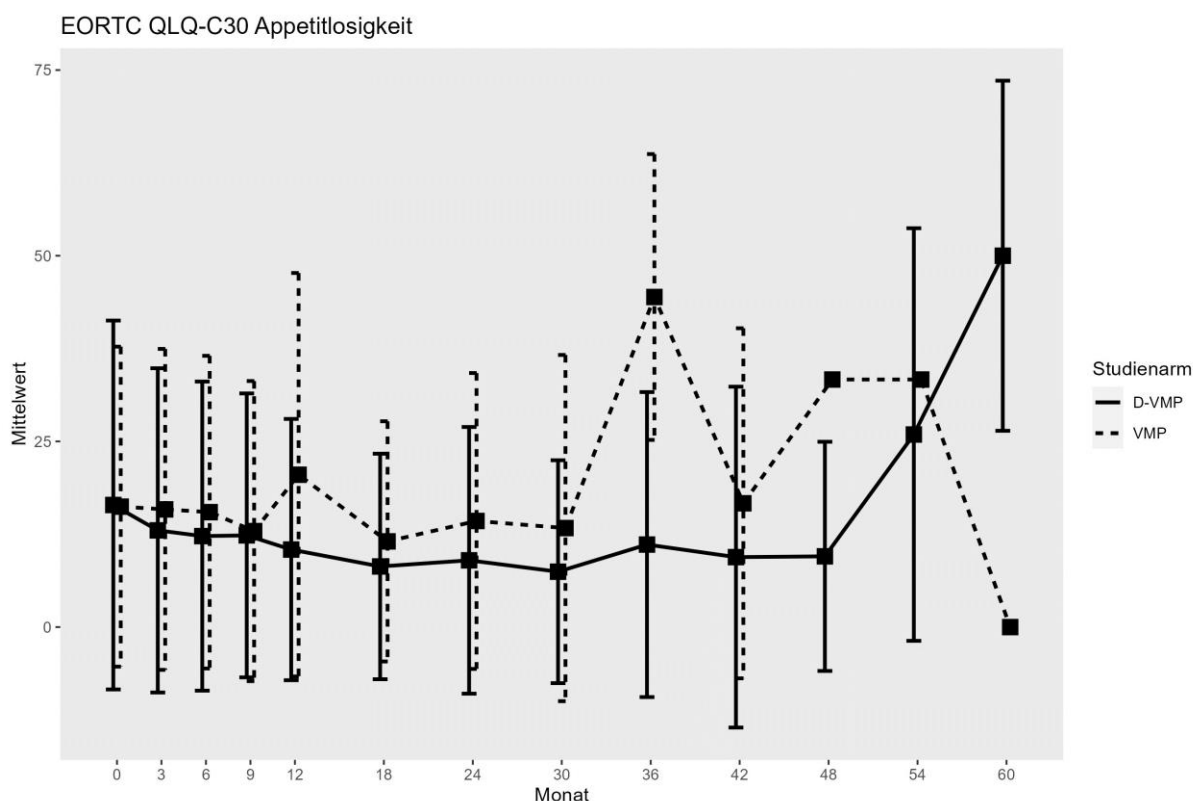


Abbildung 4-23: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

Tabelle 4-80: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Obstipation* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

ALCYONE						
EORTC QLQ-C30 Obstipation	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	350			356		
Baseline	317	23,028	31,473	327	18,960	27,396
Monat 3	282	17,139	27,728	263	15,336	23,779
Monat 6	253	11,726	21,587	225	12,444	21,204

ALCYONE						
EORTC QLQ-C30 Obstipation	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Monat 9	244	11,885	21,381	198	12,458	22,822
Monat 12	233	10,873	19,230	194	14,261	24,172
Monat 18	211	10,111	19,326	142	9,859	18,952
Monat 24	164	9,959	17,777	86	12,016	22,817
Monat 30	167	9,182	17,799	74	12,162	22,462
Monat 36	156	11,752	22,971	50	10,000	18,133
Monat 42	130	11,026	19,639	34	11,765	24,457
Monat 48	109	12,232	19,063	23	5,797	12,918
Monat 54	101	10,891	18,920	18	5,556	12,783
Monat 60	86	12,403	21,721	12	19,444	30,011
Monat 66	59	15,254	21,728	10	3,333	10,541
Monat 72	53	12,579	21,903	8	16,667	25,198
Monat 78	42	7,937	16,146	8	12,500	24,801
Monat 84	23	7,246	17,281	2	16,667	23,570
Monat 90	12	8,333	20,719	2	0,000	0,000
Monat 96	1	66,667				

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; 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; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).

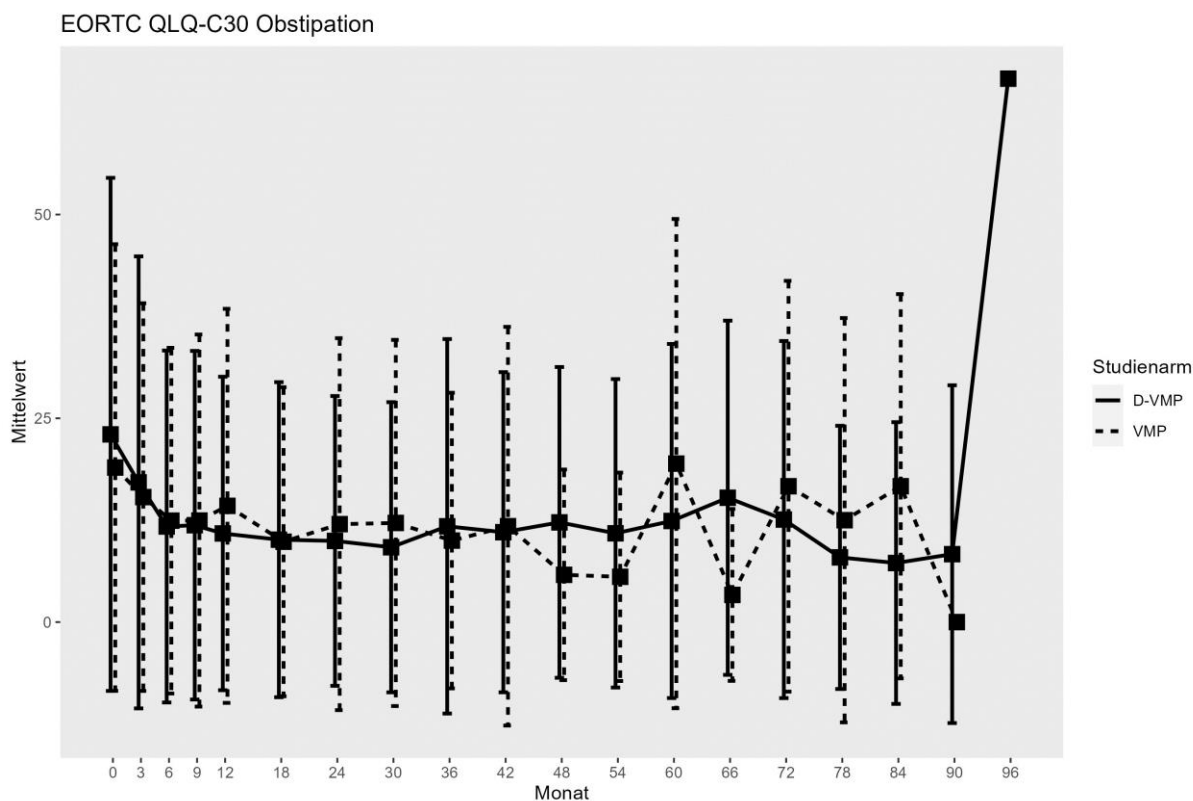


Abbildung 4-24: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Obstipation* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Tabelle 4-81: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Obstipation* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

OCTANS						
EORTC QLQ-C30 Obstipation	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	146			74		
Baseline	146	16,210	22,227	74	17,568	23,553
Monat 3	128	12,240	19,110	61	11,475	18,141
Monat 6	117	11,681	21,135	56	14,286	23,662
Monat 9	108	12,654	20,743	49	12,925	19,023
Monat 12	99	9,764	18,597	39	14,530	23,933
Monat 18	98	9,864	17,396	26	6,410	13,397
Monat 24	89	13,483	21,153	21	14,286	19,920
Monat 30	76	11,404	20,039	10	13,333	17,213
Monat 36	66	15,657	24,958	3	11,111	19,245
Monat 42	46	11,594	20,144	2	16,667	23,570
Monat 48	21	11,111	16,102	2	0,000	0,000
Monat 54	9	11,111	16,667	1	33,333	

OCTANS						
EORTC QLQ-C30 Obstipation	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Monat 60	2	16,667	23,570	1	33,333	

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; 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; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).

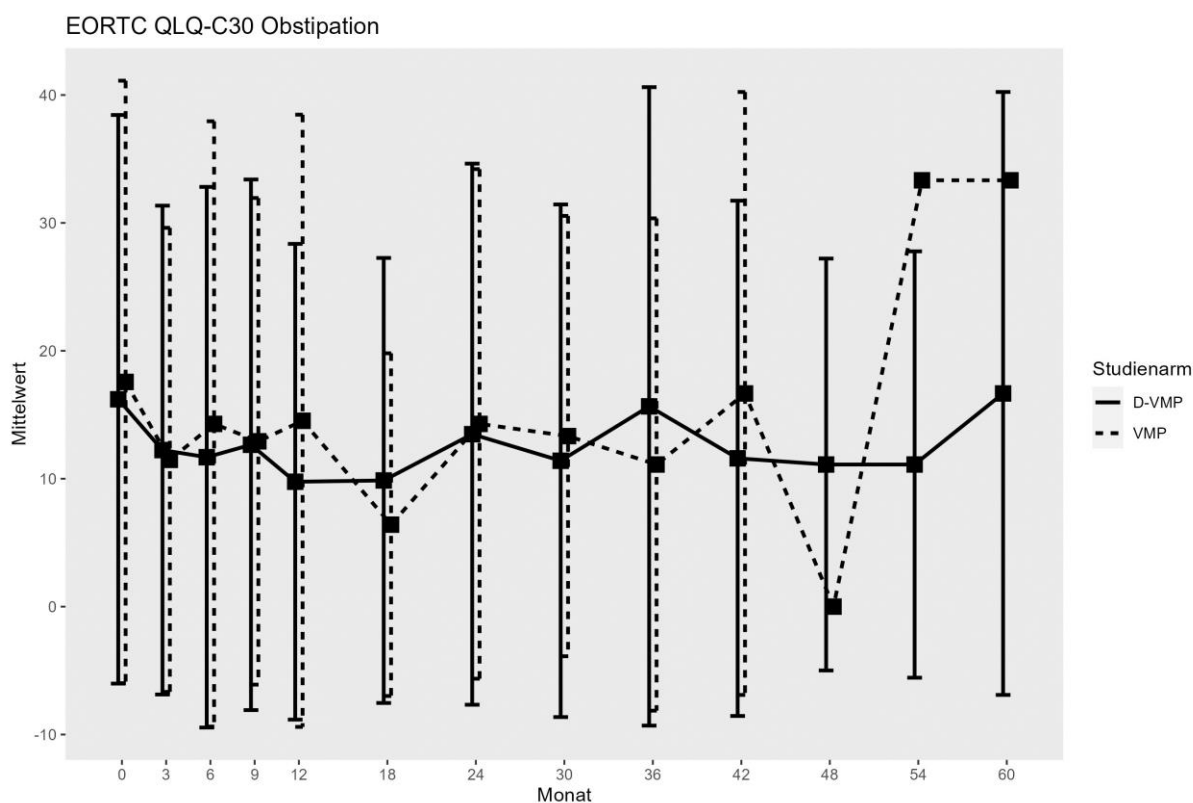


Abbildung 4-25: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Obstipation* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

Tabelle 4-82: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Diarrhoe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

ALCYONE						
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	350			356		
Baseline	317	5,889	16,991	327	5,403	15,270
Monat 3	282	7,447	19,374	263	7,351	17,620
Monat 6	253	6,588	16,550	225	5,037	14,237

ALCYONE						
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Monat 9	244	6,011	15,130	198	6,902	18,474
Monat 12	233	5,722	15,024	194	5,498	15,311
Monat 18	211	4,897	13,500	142	3,756	11,298
Monat 24	164	4,472	11,978	86	5,814	16,323
Monat 30	167	3,792	11,229	74	5,405	14,626
Monat 36	156	4,701	12,812	50	7,333	18,183
Monat 42	130	4,615	14,822	34	4,902	14,524
Monat 48	109	5,199	15,163	23	4,348	11,478
Monat 54	100	2,333	9,773	18	3,704	10,779
Monat 60	86	5,039	15,774	12	2,778	9,623
Monat 66	59	3,390	10,161	10	10,000	22,498
Monat 72	53	5,031	13,707	8	8,333	15,430
Monat 78	42	4,762	13,913	8	4,167	11,785
Monat 84	23	2,899	9,603	2	16,667	23,570
Monat 90	12	2,778	9,623	2	0,000	0,000
Monat 96	1	0,000				

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; 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; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).

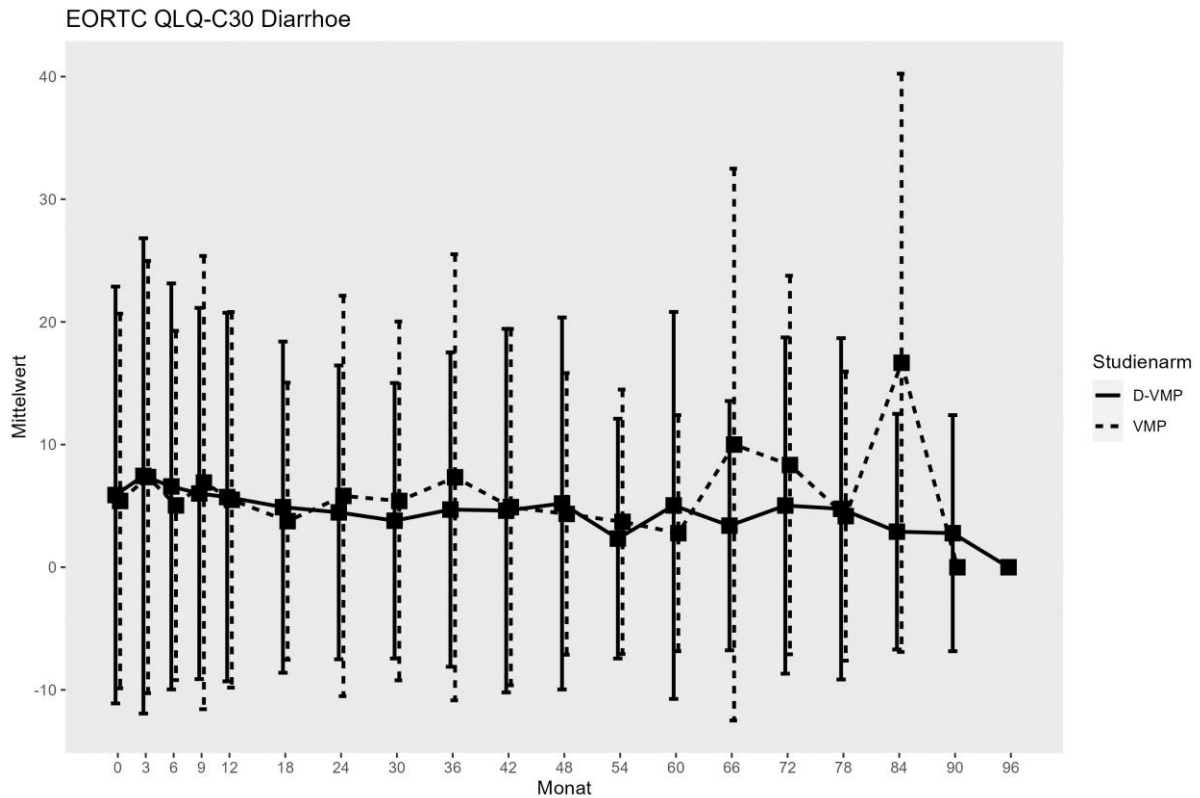


Abbildung 4-26: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Diarrhoe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Tabelle 4-83: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Diarrhoe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

OCTANS						
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	146			74		
Baseline	146	5,023	12,590	74	5,405	12,371
Monat 3	128	6,250	15,511	61	4,918	15,912
Monat 6	117	5,128	14,917	56	7,143	15,195
Monat 9	108	6,173	13,784	49	5,442	12,448
Monat 12	99	5,051	12,922	39	8,547	14,745
Monat 18	98	3,741	11,609	26	10,256	15,689
Monat 24	89	5,243	13,199	21	12,698	16,587
Monat 30	76	5,263	13,392	10	13,333	17,213
Monat 36	66	7,576	19,211	3	22,222	19,245
Monat 42	46	7,971	16,001	2	0,000	0,000
Monat 48	21	7,937	17,965	2	16,667	23,570
Monat 54	9	3,704	11,111	1	33,333	

OCTANS						
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Monat 60	2	33,333	47,140	1	0,000	

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; 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; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).

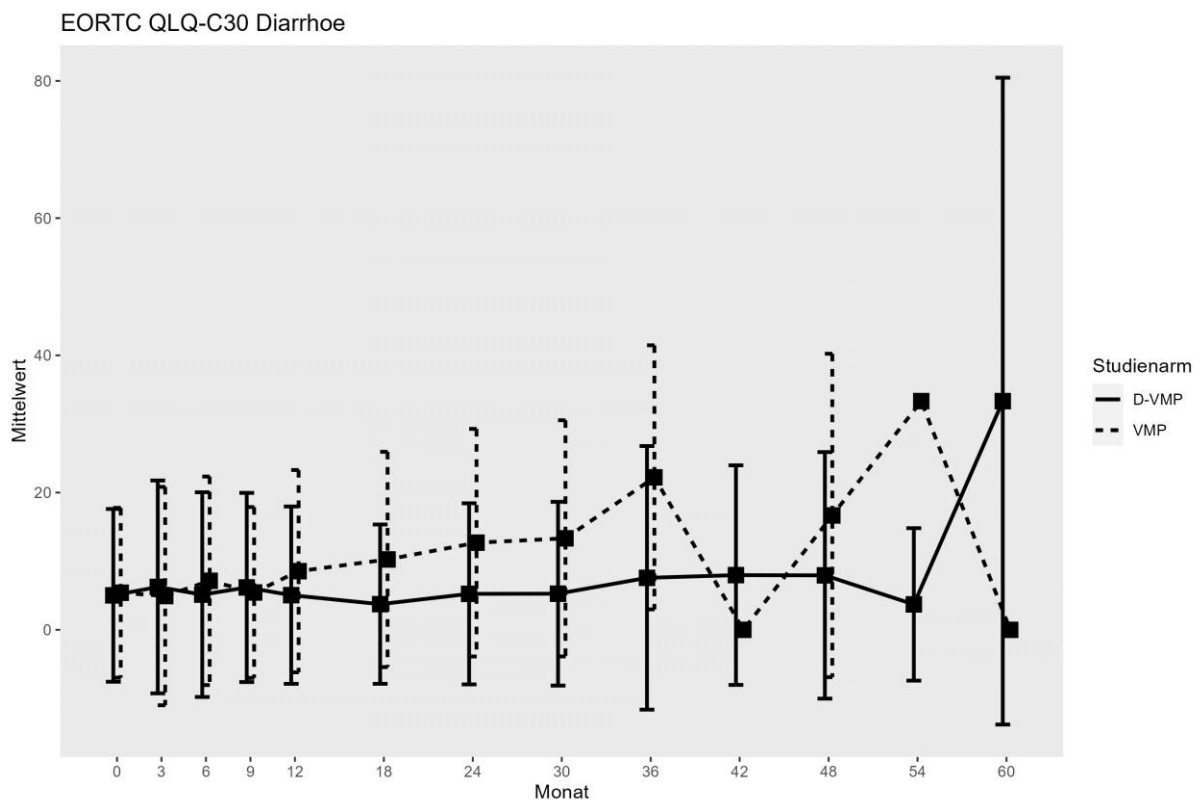


Abbildung 4-27: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Diarrhoe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

Tabelle 4-84: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

ALCYONE						
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	350			356		
Baseline	317	18,717	26,522	327	17,329	24,743
Monat 3	282	17,849	25,321	263	16,984	24,860

ALCYONE						
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Monat 6	253	15,415	25,450	225	13,630	20,938
Monat 9	244	15,301	24,059	198	14,310	23,331
Monat 12	233	13,734	23,412	194	15,636	23,302
Monat 18	211	12,954	22,553	142	12,911	20,950
Monat 24	164	15,650	23,476	86	15,504	25,410
Monat 30	167	14,172	22,675	74	13,063	21,943
Monat 36	156	12,607	21,534	50	10,667	15,707
Monat 42	130	11,282	20,143	34	15,686	20,491
Monat 48	109	12,844	23,963	23	13,043	21,879
Monat 54	100	11,000	21,217	18	11,111	16,169
Monat 60	86	12,016	23,382	12	11,111	21,711
Monat 66	59	10,169	20,765	10	13,333	23,307
Monat 72	53	15,723	25,823	8	16,667	25,198
Monat 78	42	11,905	21,866	8	12,500	24,801
Monat 84	23	8,696	18,027	2	0,000	0,000
Monat 90	12	11,111	21,711	2	0,000	0,000
Monat 96	1	33,333				

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; 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; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).

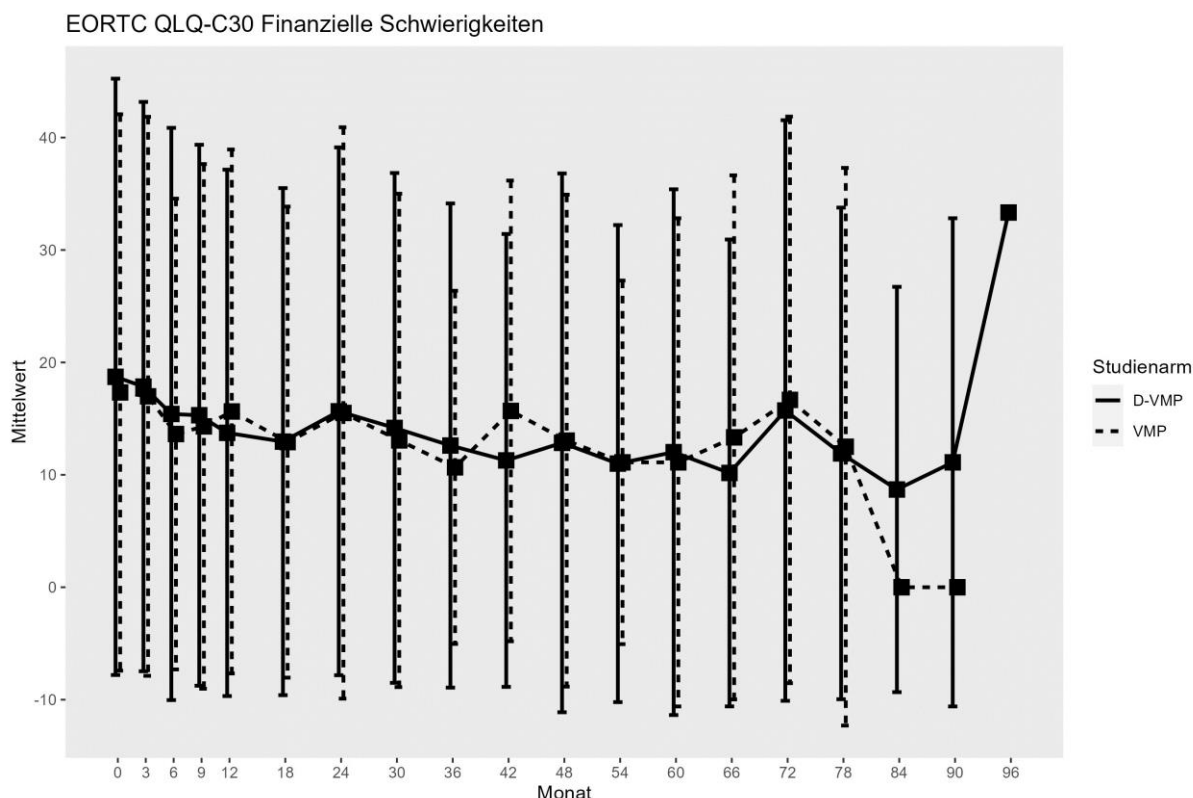


Abbildung 4-28: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Tabelle 4-85: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

OCTANS						
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	146			74		
Baseline	146	32,648	30,442	74	31,982	31,424
Monat 3	128	29,427	28,866	61	23,497	30,638
Monat 6	117	23,077	24,550	56	25,000	29,983
Monat 9	108	25,617	26,419	49	19,728	26,281
Monat 12	99	21,886	24,356	39	22,222	31,838
Monat 18	98	21,769	25,821	26	16,667	25,386
Monat 24	89	25,094	27,192	21	22,222	24,343
Monat 30	76	21,491	23,541	10	40,000	37,843
Monat 36	66	22,222	22,896	3	11,111	19,245
Monat 42	46	20,290	21,635	2	0,000	0,000
Monat 48	21	22,222	24,343	2	16,667	23,570
Monat 54	9	29,630	35,136	1	0,000	

OCTANS						
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Monat 60	2	50,000	70,711	1	0,000	

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; 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; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).

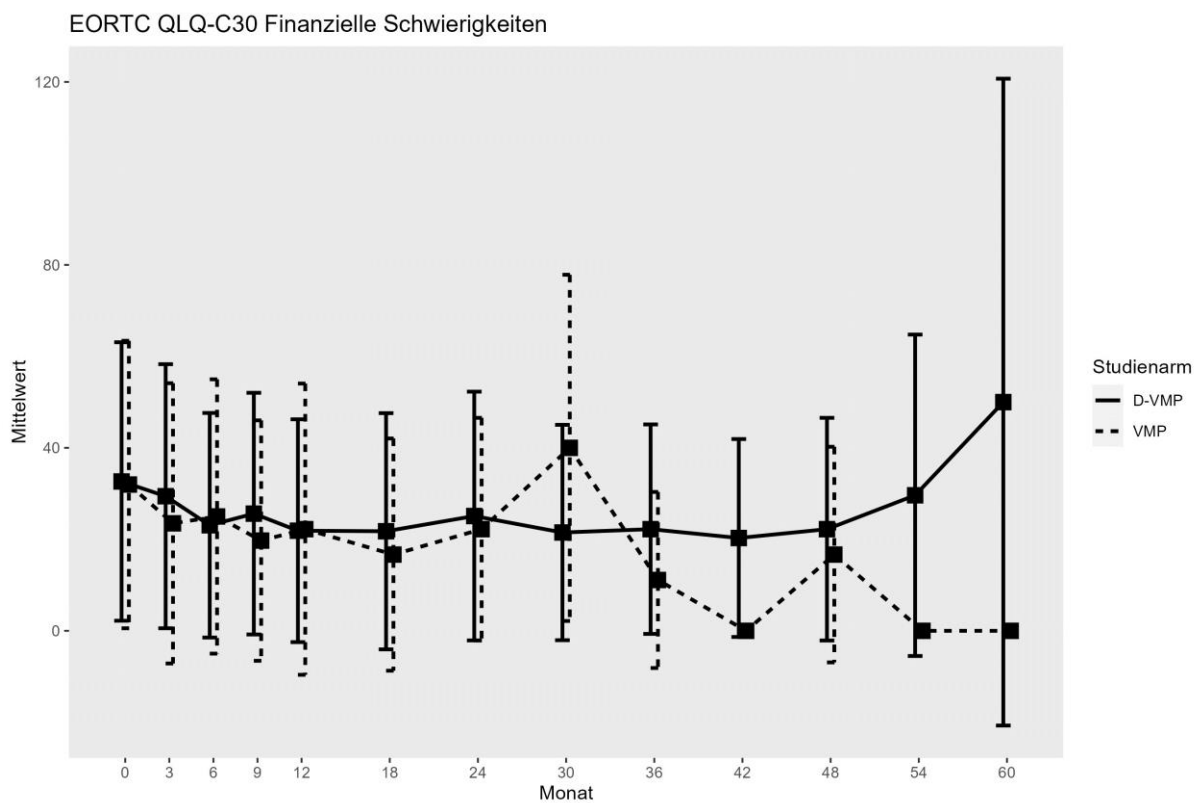


Abbildung 4-29: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

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

4.3.1.3.1.9.2 Morbidität – EORTC QLQ C30 Symptomskalen – ResponderanalysenTabelle 4-86: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)								
Schmerz erste Verbesserung ≥ MCID 10								
ALCYONE	215/350 (61,4%)	3,75 [3,06; 5,75]	205/356 (57,6%)	5,58 [3,12; 5,82]	1,17 [0,87; 1,58] p=0,3059	1,06 [0,94; 1,20] p=0,3057	3,80% [-3,40%; 11,00%] p=0,3052	0,95 [0,78; 1,16] p=0,6050
Fatigue erste Verbesserung ≥ MCID 10								
ALCYONE	231/350 (66,0%)	5,62 [5,45; 5,85]	206/356 (57,9%)	5,85 [5,58; 6,50]	1,42 [1,04; 1,94] p=0,0258	1,14 [1,02; 1,28] p=0,0257	8,10% [1,00%; 15,20%] p=0,0247	1,03 [0,85; 1,25] p=0,7688
Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung ≥ MCID 10								
ALCYONE	53/350 (15,1%)	NA [NA; NA]	55/356 (15,4%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,65; 1,46] p=0,8906	0,98 [0,69; 1,38] p=0,8909	-0,40% [-5,70%; 5,00%] p=0,8910	0,85 [0,58; 1,25] p=0,4241
Dyspnoe erste Verbesserung ≥ MCID 10								
ALCYONE	108/350 (30,9%)	NA [NA; NA]	102/356 (28,7%)	60,98 [60,98; NA]	1,11 [0,80; 1,52] p=0,5390	1,07 [0,86; 1,35] p=0,5392	2,10% [-4,70%; 8,90%] p=0,5396	0,89 [0,68; 1,18] p=0,4300
Insomnie erste Verbesserung ≥ MCID 10								
ALCYONE	152/350 (43,4%)	17,12 [8,77; 44,72]	129/356 (36,2%)	19,68 [11,24; 50,23]	1,34 [0,99; 1,80] p=0,0543	1,20 [0,99; 1,44] p=0,0580	7,10% [-0,20%; 14,40%] p=0,0563	1,06 [0,83; 1,34] p=0,6592
Appetitlosigkeit erste Verbesserung ≥ MCID 10								
ALCYONE	125/350 (35,7%)	NA [22,64; NA]	116/356 (32,6%)	NA [11,14; NA]	1,15 [0,84; 1,57] p=0,3842	1,10 [0,89; 1,35] p=0,3849	3,10% [-3,90%; 10,10%] p=0,3841	0,91 [0,70; 1,18] p=0,4766
Obstipation erste Verbesserung ≥ MCID 10								

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

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	OR [95%-KI] p-Wert^c	RR [95%-KI] p-Wert^c	RD [95%-KI] p-Wert^c	HR [95%-KI] p-Wert^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)								
ALCYONE	113/350 (32,3%)	91,01 [91,01; NA]	95/356 (26,7%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,94; 1,81] p=0,1066	1,21 [0,96; 1,52] p=0,1062	5,60% [-1,20%; 12,30%] p=0,1049	1,16 [0,88; 1,53] p=0,2919
Diarrhoe erste Verbesserung \geq MCID 10								
ALCYONE	39/350 (11,1%)	NA [NA; NA]	39/356 (11,0%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,63; 1,62] p=0,9635	1,01 [0,67; 1,53] p=0,9633	0,10% [-4,50%; 4,70%] p=0,9633	0,87 [0,55; 1,36] p=0,5298
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung \geq MCID 10								
ALCYONE	95/350 (27,1%)	NA [NA; NA]	80/356 (22,5%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,91; 1,80] p=0,1471	1,21 [0,93; 1,57] p=0,1526	4,70% [-1,70%; 11,10%] p=0,1508	1,00 [0,74; 1,36] p=0,9853
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. \geq75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. \geq75 Jahre). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz erste Verbesserung* \geq *MCID 10* im Behandlungsarm 215 Ereignisse (61,4%) und im Kontrollarm 205 Ereignisse (57,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,75 Monate im Behandlungsarm und 5,58 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,95 [0,78; 1,16]; p=0,6050).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue erste Verbesserung* \geq *MCID 10* im Behandlungsarm 231 Ereignisse (66,0%) und im Kontrollarm 206 Ereignisse (57,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,42 [1,04; 1,94]; p=0,0258), das Relative Risiko (RR=1,14 [1,02; 1,28]; p=0,0257) und die Risikodifferenz (RD=8,10% [1,00%; 15,20%]; p=0,0247) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,62 Monate im Behandlungsarm und 5,85 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,03 [0,85; 1,25]; p=0,7688).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung* \geq *MCID 10* im Behandlungsarm 53 Ereignisse (15,1%) und im Kontrollarm 55 Ereignisse (15,4%). 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=0,85 [0,58; 1,25]; p=0,4241).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe erste Verbesserung* \geq *MCID 10* im Behandlungsarm 108 Ereignisse (30,9%) und im Kontrollarm 102 Ereignisse (28,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 60,98 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,68; 1,18]; p=0,4300).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie erste Verbesserung* \geq *MCID 10* im Behandlungsarm 152 Ereignisse (43,4%) und im Kontrollarm 129 Ereignisse (36,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 17,12 Monate im Behandlungsarm und 19,68 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,06 [0,83; 1,34]; p=0,6592).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit erste Verbesserung* \geq *MCID 10* im Behandlungsarm 125 Ereignisse (35,7%) und im Kontrollarm 116 Ereignisse (32,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum

Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,70; 1,18]; p=0,4766).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation erste Verbesserung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 113 Ereignisse (32,3%) und im Kontrollarm 95 Ereignisse (26,7%). 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 91,01 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,16 [0,88; 1,53]; p=0,2919).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe erste Verbesserung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 39 Ereignisse (11,1%) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (11,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,55; 1,36]; p=0,5298).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 95 Ereignisse (27,1%) und im Kontrollarm 80 Ereignisse (22,5%). 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=1,00 [0,74; 1,36]; p=0,9853).

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

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

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)								
Schmerz erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
ALCYONE	118/350 (33,7%)	79,47 [44,65; NA]	116/356 (32,6%)	33,38 [18,14; 39,88]	1,06 [0,77; 1,45] p=0,7229	1,04 [0,84; 1,28] p=0,7228	1,30% [-5,70%; 8,20%] p=0,7227	0,75 [0,57; 0,98] p=0,0325
Fatigue erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
ALCYONE	137/350 (39,1%)	45,93 [24,05; 68,83]	135/356 (37,9%)	17,05 [11,60; 33,38]	1,06 [0,79; 1,44] p=0,6873	1,04 [0,86; 1,25] p=0,6883	1,50% [-5,70%; 8,60%] p=0,6880	0,78 [0,61; 1,00] p=0,0488
Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
ALCYONE	109/350 (31,1%)	77,31 [59,40; NA]	95/356 (26,7%)	NA [33,74; NA]	1,25 [0,90; 1,73] p=0,1884	1,17 [0,93; 1,47] p=0,1875	4,50% [-2,20%; 11,10%] p=0,1864	0,87 [0,66; 1,16] p=0,3436
Dyspnoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
ALCYONE	125/350 (35,7%)	58,32 [34,56; NA]	91/356 (25,6%)	NA [33,64; NA]	1,63 [1,18; 2,25] p=0,0031	1,40 [1,12; 1,76] p=0,0035	10,20% [3,50%; 17,00%] p=0,0030	1,07 [0,81; 1,41] p=0,6228
Insomnie erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
ALCYONE	132/350 (37,7%)	44,16 [31,38; 63,05]	111/356 (31,2%)	45,67 [25,10; NA]	1,34 [0,98; 1,83] p=0,0687	1,21 [0,99; 1,49] p=0,0685	6,50% [-0,50%; 13,50%] p=0,0669	0,90 [0,69; 1,16] p=0,4098
Appetitlosigkeit erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
ALCYONE	116/350 (33,1%)	NA [36,01; NA]	93/356 (26,1%)	55,13 [34,59; NA]	1,41 [1,02; 1,96] p=0,0362	1,28 [1,01; 1,61] p=0,0374	7,20% [0,50%; 13,90%] p=0,0359	0,98 [0,74; 1,30] p=0,8955
Obstipation erste Verschlechterung ≥ MCID 10								

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

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	OR [95%-KI] p-Wert^c	RR [95%-KI] p-Wert^c	RD [95%-KI] p-Wert^c	HR [95%-KI] p-Wert^d
ALCYONE	108/350 (30,9%)	95,08 [52,96; NA]	92/356 (25,8%)	NA [39,88; NA]	1,28 [0,93; 1,77] p=0,1321	1,20 [0,94; 1,52] p=0,1360	5,10% [-1,60%; 11,80%] p=0,1339	0,88 [0,66; 1,18] p=0,3940
<i>Diarrhoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
ALCYONE	104/350 (29,7%)	NA [62,39; NA]	81/356 (22,8%)	NA [NA; NA]	1,44 [1,02; 2,01] p=0,0360	1,30 [1,02; 1,68] p=0,0368	6,90% [0,50%; 13,40%] p=0,0353	0,96 [0,71; 1,30] p=0,8059
<i>Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
ALCYONE	112/350 (32,0%)	95,08 [52,80; NA]	97/356 (27,2%)	NA [24,97; NA]	1,25 [0,91; 1,73] p=0,1752	1,17 [0,93; 1,47] p=0,1748	4,70% [-2,10%; 11,40%] p=0,1736	0,90 [0,68; 1,19] p=0,4414
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz erste Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 118 Ereignisse (33,7%) und im Kontrollarm 116 Ereignisse (32,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 79,47 Monate im Behandlungsarm und 33,38 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,75 [0,57; 0,98]; p=0,0325).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue erste Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 137 Ereignisse (39,1%) und im Kontrollarm 135 Ereignisse (37,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 45,93 Monate im Behandlungsarm und 17,05 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,78 [0,61; 1,00]; p=0,0488).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 109 Ereignisse (31,1%) und im Kontrollarm 95 Ereignisse (26,7%). 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 77,31 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,66; 1,16]; p=0,3436).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe erste Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 125 Ereignisse (35,7%) und im Kontrollarm 91 Ereignisse (25,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,63 [1,18; 2,25]; p=0,0031), das Relative Risiko (RR=1,40 [1,12; 1,76]; p=0,0035) und die Risikodifferenz (RD=10,20% [3,50%; 17,00%]; p=0,0030) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 58,32 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,07 [0,81; 1,41]; p=0,6228)

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie erste Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 132 Ereignisse (37,7%) und im Kontrollarm 111 Ereignisse (31,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 44,16 Monate im Behandlungsarm und 45,67 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,69; 1,16]; p=0,4098).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit erste Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 116 Ereignisse (33,1%) und im Kontrollarm 93 Ereignisse (26,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,41 [1,02; 1,96]; p=0,0362), das Relative Risiko (RR=1,28 [1,01; 1,61]; p=0,0374) und

die Risikodifferenz (RD=7,20% [0,50%; 13,90%]; p=0,0359) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 55,13 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,74; 1,30]; p=0,8955).

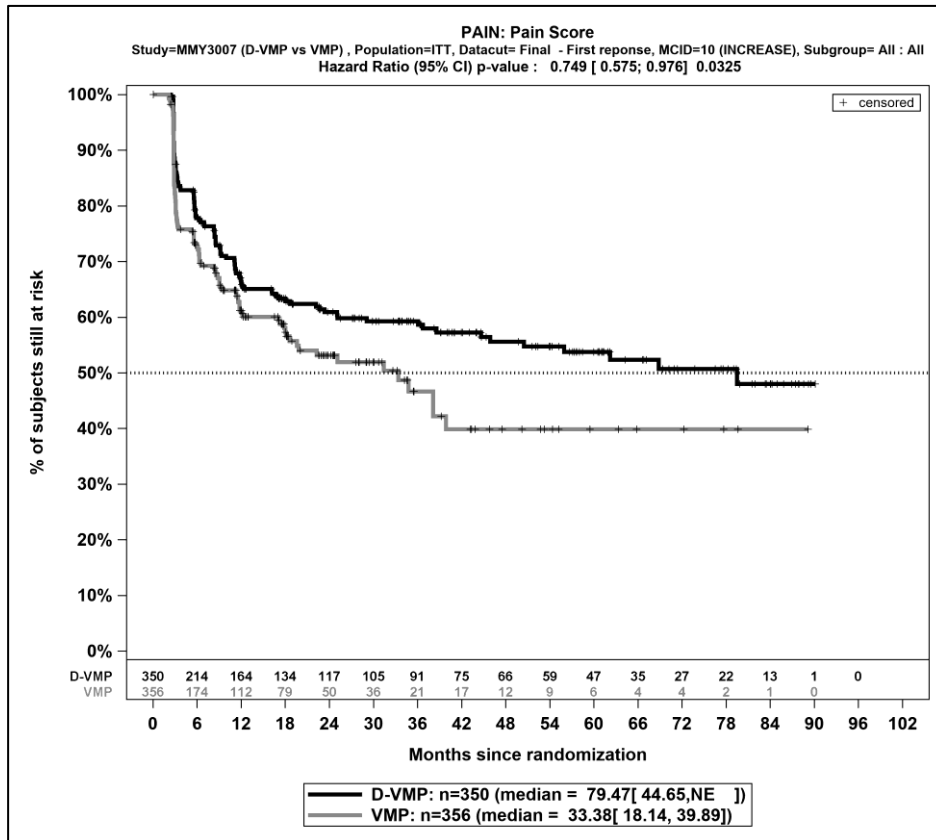
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation erste Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 108 Ereignisse (30,9%) und im Kontrollarm 92 Ereignisse (25,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 95,08 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,88 [0,66; 1,18]; p=0,3940).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe erste Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 104 Ereignisse (29,7%) und im Kontrollarm 81 Ereignisse (22,8%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,44 [1,02; 2,01]; p=0,0360), das Relative Risiko (RR=1,30 [1,02; 1,68]; p=0,0368) und die Risikodifferenz (RD=6,90% [0,50%; 13,40%]; p=0,0353) 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=0,96 [0,71; 1,30]; p=0,8059).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 112 Ereignisse (32,0%) und im Kontrollarm 97 Ereignisse (27,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 95,08 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,68; 1,19]; p=0,4414).

Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierende Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE für die Endpunkte *Schmerz erste Verschlechterung \geq MCID 10* und *Fatigue erste Verschlechterung \geq MCID 10* für die ITT-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-30 und Abbildung 4-31.

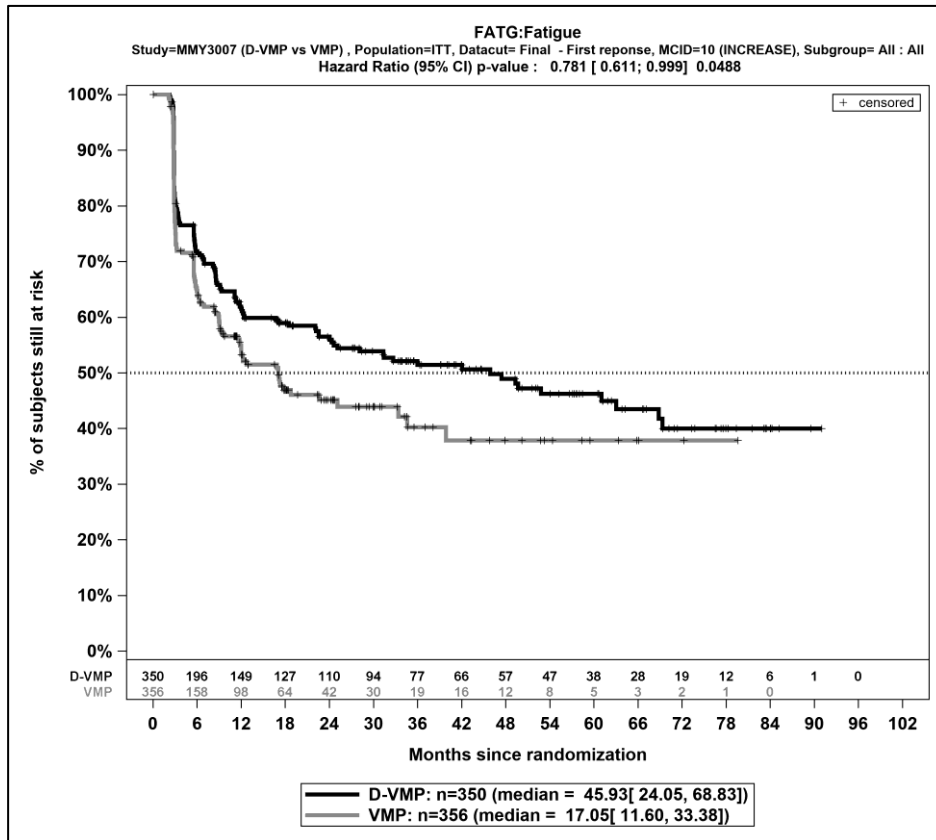
Die übrigen zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung* für die ITT-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-C30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



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz erste Verschlechterung ≥ MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue erste Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

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

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen erste Verbesserung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (23.12.2022)								
Schmerz erste Verbesserung \geq MCID 10								
OCTANS	84/146 (57,5%)	6,54 [5,55; 11,79]	44/74 (59,5%)	5,58 [2,89; 8,31]	0,92 [0,52; 1,64] p=0,7889	0,97 [0,77; 1,22] p=0,7862	-1,90% [-15,60%; 11,80%] p=0,7873	0,71 [0,49; 1,04] p=0,0817
Fatigue erste Verbesserung \geq MCID 10								
OCTANS	90/146 (61,6%)	5,72 [5,36; 8,90]	39/74 (52,7%)	5,82 [5,58; 16,43]	1,44 [0,82; 2,52] p=0,2026	1,17 [0,91; 1,51] p=0,2197	9,00% [-4,90%; 23,00%] p=0,2052	1,08 [0,74; 1,60] p=0,6810
Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung \geq MCID 10								
OCTANS	22/146 (15,1%)	NA [NA; NA]	15/74 (20,3%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,33; 1,48] p=0,3528	0,76 [0,43; 1,34] p=0,3426	-4,90% [-15,30%; 5,60%] p=0,3619	0,61 [0,31; 1,18] p=0,1425
Dyspnoe erste Verbesserung \geq MCID 10								
OCTANS	47/146 (32,2%)	NA [NA; NA]	20/74 (27,0%)	NA [16,56; NA]	1,33 [0,71; 2,49] p=0,3840	1,21 [0,78; 1,89] p=0,3889	5,70% [-6,70%; 18,20%] p=0,3690	1,10 [0,65; 1,87] p=0,7307
Insomnie erste Verbesserung \geq MCID 10								
OCTANS	43/146 (29,5%)	NA [NA; NA]	25/74 (33,8%)	NA [6,14; NA]	0,82 [0,45; 1,50] p=0,5214	0,87 [0,58; 1,31] p=0,5153	-4,20% [-17,20%; 8,80%] p=0,5224	0,69 [0,42; 1,15] p=0,1521
Appetitlosigkeit erste Verbesserung \geq MCID 10								
OCTANS	46/146 (31,5%)	NA [NA; NA]	21/74 (28,4%)	NA [21,91; NA]	1,14 [0,61; 2,13] p=0,6747	1,10 [0,71; 1,69] p=0,6734	2,80% [-9,90%; 15,40%] p=0,6688	0,83 [0,48; 1,41] p=0,4832
Obstipation erste Verbesserung \geq MCID 10								

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

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	OR [95%-KI] p-Wert^c	RR [95%-KI] p-Wert^c	RD [95%-KI] p-Wert^c	HR [95%-KI] p-Wert^d
Finaler Datenschnitt (23.12.2022)								
OCTANS	47/146 (32,2%)	NA [NA; NA]	23/74 (31,1%)	NA [17,12; NA]	1,06 [0,58; 1,95] p=0,8501	1,04 [0,69; 1,57] p=0,8490	1,30% [-11,70%; 14,20%] p=0,8478	0,88 [0,53; 1,46] p=0,6139
Diarrhoe erste Verbesserung ≥ MCID 10								
OCTANS	17/146 (11,6%)	NA [NA; NA]	10/74 (13,5%)	38,31 [NA; NA]	0,85 [0,36; 1,98] p=0,7099	0,87 [0,42; 1,81] p=0,7091	-1,70% [-11,00%; 7,60%] p=0,7133	0,68 [0,31; 1,51] p=0,3427
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung ≥ MCID 10								
OCTANS	60/146 (41,1%)	37,45 [17,15; NA]	30/74 (40,5%)	17,28 [5,82; NA]	1,06 [0,59; 1,89] p=0,8542	1,03 [0,74; 1,44] p=0,8529	1,30% [-12,20%; 14,80%] p=0,8521	0,71 [0,45; 1,11] p=0,1353
<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) 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) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY30011 (66).</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz erste Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 84 Ereignisse (57,5%) und im Kontrollarm 44 Ereignisse (59,5%). 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 6,54 Monate im Behandlungsarm und 5,58 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,71 [0,49; 1,04]; p=0,0817).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue erste Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 90 Ereignisse (61,6%) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (52,7%). 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 5,72 Monate im Behandlungsarm und 5,82 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,08 [0,74; 1,60]; p=0,6810).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 22 Ereignisse (15,1%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (20,3%). 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=0,61 [0,31; 1,18]; p=0,1425).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe erste Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 47 Ereignisse (32,2%) und im Kontrollarm 20 Ereignisse (27,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,10 [0,65; 1,87]; p=0,7307).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie erste Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 43 Ereignisse (29,5%) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (33,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,69 [0,42; 1,15]; p=0,1521).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit erste Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 46 Ereignisse (31,5%) und im Kontrollarm 21 Ereignisse (28,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt

sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,48; 1,41]; p=0,4832).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation erste Verbesserung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 47 Ereignisse (32,2%) und im Kontrollarm 23 Ereignisse (31,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,88 [0,53; 1,46]; p=0,6139).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe erste Verbesserung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 17 Ereignisse (11,6%) und im Kontrollarm 10 Ereignisse (13,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 38,31 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,68 [0,31; 1,51]; p=0,3427).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung* \geq MCID 10 im Behandlungsarm 60 Ereignisse (41,1%) und im Kontrollarm 30 Ereignisse (40,5%). 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 37,45 Monate im Behandlungsarm und 17,28 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,71 [0,45; 1,11]; p=0,1353).

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

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

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (23.12.2022)								
Schmerz erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
OCTANS	62/146 (42,5%)	44,09 [18,20; NA]	25/74 (33,8%)	27,43 [11,14; NA]	1,43 [0,80; 2,56] p=0,2219	1,26 [0,86; 1,83] p=0,2359	8,60% [-4,90%; 22,20%] p=0,2128	1,01 [0,62; 1,64] p=0,9659
Fatigue erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
OCTANS	74/146 (50,7%)	17,97 [8,41; 34,86]	34/74 (45,9%)	8,80 [5,55; NA]	1,20 [0,69; 2,11] p=0,5211	1,10 [0,82; 1,48] p=0,5262	4,60% [-9,40%; 18,60%] p=0,5182	0,71 [0,46; 1,09] p=0,1169
Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
OCTANS	49/146 (33,6%)	51,19 [33,02; NA]	16/74 (21,6%)	45,96 [21,78; NA]	1,81 [0,94; 3,48] p=0,0740	1,54 [0,94; 2,53] p=0,0846	11,70% [-0,40%; 23,90%] p=0,0581	1,18 [0,65; 2,14] p=0,5880
Dyspnoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
OCTANS	51/146 (34,9%)	NA [33,71; NA]	18/74 (24,3%)	44,29 [21,55; NA]	1,62 [0,87; 3,00] p=0,1218	1,43 [0,89; 2,29] p=0,1399	10,30% [-2,40%; 23,10%] p=0,1118	1,21 [0,69; 2,10] p=0,5015
Insomnie erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
OCTANS	59/146 (40,4%)	NA [17,35; NA]	29/74 (39,2%)	17,51 [11,11; NA]	1,04 [0,58; 1,86] p=0,8943	1,02 [0,73; 1,44] p=0,8947	0,90% [-12,60%; 14,50%] p=0,8943	0,82 [0,52; 1,30] p=0,4093
Appetitlosigkeit erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
OCTANS	51/146 (34,9%)	49,54 [33,02; NA]	23/74 (31,1%)	NA [11,11; NA]	1,21 [0,66; 2,21] p=0,5435	1,13 [0,76; 1,70] p=0,5447	4,10% [-8,90%; 17,10%] p=0,5347	0,84 [0,51; 1,39] p=0,4881
Obstipation erste Verschlechterung ≥ MCID 10								

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

<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	OR [95%-KI] p-Wert^c	RR [95%-KI] p-Wert^c	RD [95%-KI] p-Wert^c	HR [95%-KI] p-Wert^d
OCTANS	48/146 (32,9%)	NA [32,89; NA]	21/74 (28,4%)	24,02 [22,05; NA]	1,24 [0,67; 2,28] p=0,4945	1,16 [0,75; 1,79] p=0,4999	4,60% [-8,30%; 17,40%] p=0,4879	0,85 [0,50; 1,45] p=0,5475
<i>Diarrhoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
OCTANS	47/146 (32,2%)	NA [33,68; NA]	15/74 (20,3%)	NA [22,05; NA]	1,95 [0,99; 3,82] p=0,0530	1,63 [0,98; 2,71] p=0,0612	12,60% [0,80%; 24,30%] p=0,0369	1,07 [0,58; 1,97] p=0,8272
<i>Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
OCTANS	56/146 (38,4%)	43,80 [27,17; NA]	20/74 (27,0%)	27,43 [21,78; NA]	1,65 [0,90; 3,05] p=0,1053	1,40 [0,92; 2,13] p=0,1154	11,00% [-1,90%; 23,90%] p=0,0939	0,95 [0,56; 1,63] p=0,8586

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) 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) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY30011 (66).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz erste Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 62 Ereignisse (42,5%) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (33,8%). 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 44,09 Monate im Behandlungsarm und 27,43 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,62; 1,64]; p=0,9659).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue erste Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 74 Ereignisse (50,7%) und im Kontrollarm 34 Ereignisse (45,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 17,97 Monate im Behandlungsarm und 8,80 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,71 [0,46; 1,09]; p=0,1169).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 49 Ereignisse (33,6%) und im Kontrollarm 16 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 beträgt 51,19 Monate im Behandlungsarm und 45,96 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,18 [0,65; 2,14]; p=0,5880).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe erste Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 51 Ereignisse (34,9%) und im Kontrollarm 18 Ereignisse (24,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 44,29 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,21 [0,69; 2,10]; p=0,5015).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie erste Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 59 Ereignisse (40,4%) und im Kontrollarm 29 Ereignisse (39,2%). 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 17,51 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,82 [0,52; 1,30]; p=0,4093).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit erste Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 51 Ereignisse (34,9%) und im Kontrollarm 23 Ereignisse (31,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 49,54 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei

Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,84 [0,51; 1,39]; p=0,4881).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation erste Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 48 Ereignisse (32,9%) und im Kontrollarm 21 Ereignisse (28,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 24,02 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,85 [0,50; 1,45]; p=0,5475).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe erste Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 47 Ereignisse (32,2%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (20,3%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=12,60% [0,80%; 24,30%]; p=0,0369). 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=1,07 [0,58; 1,97]; p=0,8272).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 56 Ereignisse (38,4%) und im Kontrollarm 20 Ereignisse (27,0%). 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 43,80 Monate im Behandlungsarm und 27,43 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,95 [0,56; 1,63]; p=0,8586).

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

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

Die Ergebnisse der Metaanalyse mit festen Effekten der Studien ALCYONE und OCTANS werden ergänzend in Anhang 4-K dargestellt.

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

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

Tabelle 4-90: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Studie	Operationalisierung
ALCYONE	<p>Das Instrument EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur patientenberichteten Erhebung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome. Das Instrument EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden: fünf funktionale Skalen (physische, kognitive, emotionale, soziale Funktion, Rollenfunktion) sowie eine Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand. Diese werden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Des Weiteren umfasst das Instrument drei Multi-Item Symptomskalen (Fatigue, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen) sowie sechs Single-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Insomnie, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten). Diese werden den krankheitsbezogenen Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.</p> <p>Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Das Instrument enthält 28 Elemente mit einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte). Zwei zusätzliche Elemente verwenden 7 Antwortoptionen: 1 = Sehr schlecht, bis 7 = Ausgezeichnet (1 bis 7 Punkte).</p> <p>Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (150) in Punkte zwischen 0 und 100 transformiert. Eine höhere Bewertung bedeutet eine höhere (bessere) gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptommiveau.</p> <p>Domäne EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen: Eine niedrigere Punktzahl in den Symptomskalen ist mit einer Verbesserung der krankheitsbezogenen Symptome zu interpretieren. Die Änderung in den Symptomskalen unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • innerhalb eines Zeitraums von 21 Tagen vor Randomisierung (zu Baseline) • anschließend im 1. Behandlungsjahr alle 12 Wochen beginnend mit Tag 1 des 1. Zyklus, ab dem 2. Behandlungsjahr alle 24 Wochen bis zum Eintritt der Krankheitsprogression • in Woche 8 und 16 nach der Krankheitsprogression innerhalb eines zweiwöchigen Zeitfensters vor bzw. nach dem gesetzten Messzeitpunkt <p>Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verschlechterung und Verbesserung dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Tod durch Krankheitsprogression wird nicht als Verschlechterung gewertet. 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 Analyse schließt Erhebungen unabhängig von der Folgetherapie ein.</p> <p>Die Ergebnisse werden für den finalen Datenschnitt dargestellt: Finaler Datenschnitt: 31.05.2023</p>

Studie	Operationalisierung
OCTANS	<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 (150) in Punkte zwischen 0 und 100 transformiert. Eine höhere Bewertung bedeutet eine höhere (bessere) gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptommiveau.</p> <p>Domäne EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen: Eine niedrigere Punktzahl in den Symptomskalen ist mit einer Verbesserung der krankheitsbezogenen Symptome zu interpretieren. Die Änderung in den Symptomskalen unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • innerhalb eines Zeitraums von 21 Tagen vor Randomisierung (zu Baseline) • anschließend im 1. Behandlungsjahr alle 12 Wochen beginnend mit Tag 1 des 1. Zyklus, ab dem 2. Behandlungsjahr alle 24 Wochen bis zum Eintritt der Krankheitsprogression • in Woche 8 und 16 nach der Krankheitsprogression innerhalb eines zweiwöchigen Zeitfensters vor bzw. nach dem gesetzten Messzeitpunkt <p>Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verschlechterung und Verbesserung dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Tod durch Krankheitsprogression wird nicht als Verschlechterung gewertet. 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 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen operationalisiert. Die Analyse schließt Erhebungen unabhängig von der Folgetherapie ein.</p> <p>Die Ergebnisse werden für den finalen Datenschnitt dargestellt: Finaler Datenschnitt: 23.12.2022</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 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. Die sonstigen verzerrenden Aspekte werden für die Studie ALCYONE und der Studie OCTANS separat betrachtet.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* für die Studien ALCYONE und OCTANS 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 Studien ALCYONE und OCTANS für den finalen Datenschnitt in Tabelle 4-66 und

Tabelle 4-67 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 aus der ITT-Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studien ALCYONE und OCTANS für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den finalen Datenschnitt in Tabelle 4-66 und Tabelle 4-67 dargestellt.

In der Studie ALCYONE beträgt die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung zum finalen Datenschnitt für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen mehr als 90 % (90,6 % im D-VMP-Arm, 91,9 % im VMP-Arm). Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 60 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 66 unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP-Arm ist die Rücklaufquote bis zum Monat 12 oberhalb von 70 %. Ab Monat 18 ist die Rücklaufquote bei 0 %, da die maximale Therapiedauer für diesen Therapiearm erreicht wurde.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum finalen Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (90,6 % im D-VMP-Arm, 91,9 % im VMP-Arm). Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 12 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 18 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 3 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 6 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum finalen Datenschnitt ist im D-VMP-Arm für 295 Studienteilnehmer (84,3 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den VMP-Arm ist dieses für 286 Studienteilnehmer (80,3 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum finalen 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-VMP: 33,87 Monate, VMP: 18,89 Monate). Die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein und können sich außerdem daraus ergeben, dass es sich bei VMP im Kontrollarm um eine finite Therapie handelt, im D-VMP Arm Daratumumab jedoch bis zur Krankheitsprogression verabreicht wird. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden.

In der Studie OCTANS beträgt die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung zum finalen Datenschnitt für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen 100 %. Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 36 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 42 unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP-Arm ist die Rücklaufquote bis zum Monat 9 oberhalb von 70 %. Ab Monat 24 ist die Rücklaufquote im VMP-Arm bei 0 %, da die maximale Therapiedauer für diesen Therapiearm erreicht wurde.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population ist zum finalen Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen bei 100 %. Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 18 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 24 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 9 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 12 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum finalen Datenschnitt ist im D-VMP-Arm für 140 Studienteilnehmer (95,9 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den VMP-Arm ist dieses für 70 Studienteilnehmer (94,6 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum finalen 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-VMP: 31,72 Monate, VMP: 13,83 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 ALCYONE und in der Studie OCTANS als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* ist in den Studien ALCYONE und OCTANS mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.10.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verlaufswerte

In Tabelle 4-92 bis Tabelle 4-103 und der dazugehörigen Abbildung 4-32 bis Abbildung 4-43 werden die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* für die Studien ALCYONE und OCTANS dargestellt.

Tabelle 4-92: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

ALCYONE						
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	350			356		
Baseline	317	50,657	21,012	327	52,396	22,615
Monat 3	282	62,264	19,255	263	58,397	18,231
Monat 6	253	63,011	18,988	225	62,630	18,198
Monat 9	244	65,540	18,352	198	64,857	17,927
Monat 12	233	66,237	18,337	194	65,335	18,469
Monat 18	211	68,602	16,938	142	67,899	18,934
Monat 24	164	64,888	17,798	86	66,279	17,846
Monat 30	167	67,016	17,674	74	66,216	18,756
Monat 36	156	67,254	16,344	50	64,167	16,688
Monat 42	130	66,731	17,002	34	59,559	17,664
Monat 48	109	65,520	16,876	23	65,580	17,821
Monat 54	101	68,729	16,972	18	64,815	13,873
Monat 60	86	68,605	16,943	12	64,583	13,355
Monat 66	59	66,384	15,854	10	68,333	18,342
Monat 72	53	67,296	18,837	8	61,458	13,317
Monat 78	42	68,849	15,624	8	63,542	18,332
Monat 84	23	69,565	14,348	2	66,667	23,570
Monat 90	12	56,250	23,063	2	66,667	23,570
Monat 96	1	58,333				

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; 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; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).

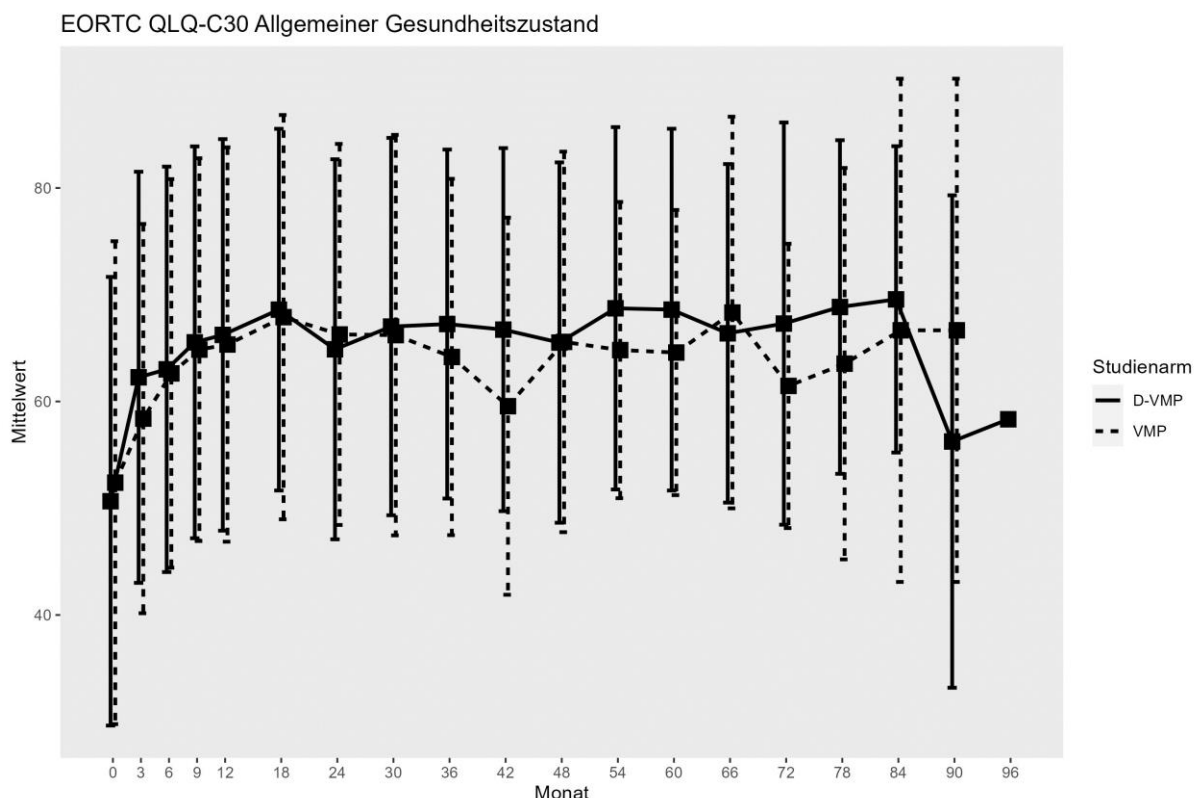


Abbildung 4-32: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Tabelle 4-93: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

OCTANS						
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	146			74		
Baseline	146	57,991	22,034	74	56,644	23,080
Monat 3	128	67,513	18,378	61	68,716	20,049
Monat 6	117	69,088	20,763	56	68,155	18,810
Monat 9	108	72,531	15,381	49	67,517	18,497
Monat 12	99	74,158	17,476	39	70,299	18,515
Monat 18	98	70,663	17,391	26	72,115	19,712
Monat 24	89	68,633	20,985	21	65,079	26,695
Monat 30	76	71,711	17,747	10	69,167	15,240
Monat 36	66	71,970	17,641	3	63,889	12,729
Monat 42	46	69,022	18,976	2	70,833	17,678
Monat 48	21	67,063	23,493	2	66,667	0,000
Monat 54	9	64,815	21,561	1	25,000	

OCTANS						
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Monat 60	2	45,833	41,248	1	50,000	

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; 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; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).

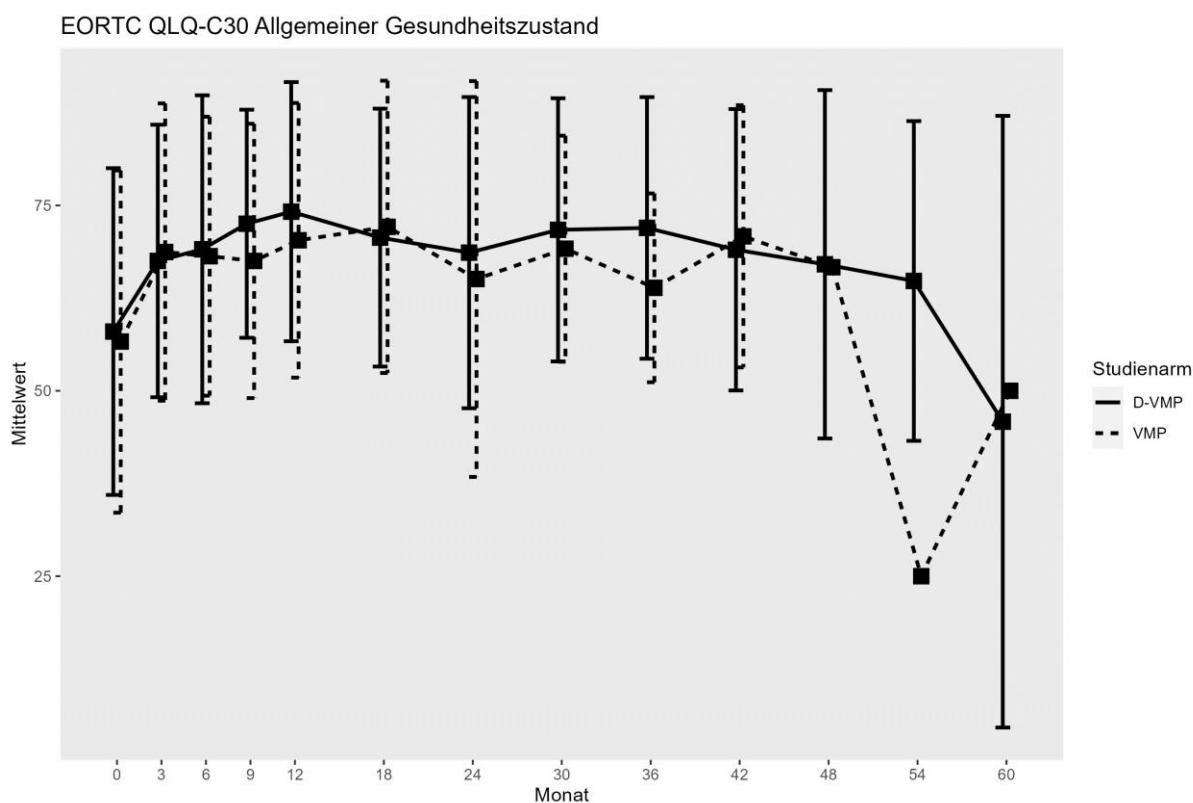


Abbildung 4-33: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

Tabelle 4-94: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Physische Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

ALCYONE						
EORTC QLQ-C30 Physische Funktion	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	350			356		
Baseline	317	59,895	26,958	327	63,568	25,649
Monat 3	282	70,449	21,932	263	69,632	21,405
Monat 6	253	73,860	22,120	225	74,074	19,961

ALCYONE						
EORTC QLQ-C30 Physische Funktion	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Monat 9	244	76,148	20,212	198	75,657	19,830
Monat 12	233	76,109	20,829	194	75,498	19,754
Monat 18	211	79,179	18,510	142	77,606	19,839
Monat 24	164	76,992	17,480	86	75,814	22,005
Monat 30	167	77,964	16,762	74	74,595	20,096
Monat 36	156	76,068	20,034	50	75,333	19,107
Monat 42	130	79,436	16,727	34	73,137	23,354
Monat 48	109	74,495	20,545	23	73,333	22,111
Monat 54	101	78,218	21,122	18	77,407	20,724
Monat 60	86	77,984	19,884	12	66,111	26,432
Monat 66	59	73,785	21,222	10	75,333	28,118
Monat 72	53	74,717	22,659	8	69,167	32,059
Monat 78	42	76,667	19,325	8	67,500	31,358
Monat 84	23	79,420	19,166	2	100,00	0,000
Monat 90	12	65,556	21,430	2	76,667	32,998
Monat 96	1	60,000				

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; 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; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).

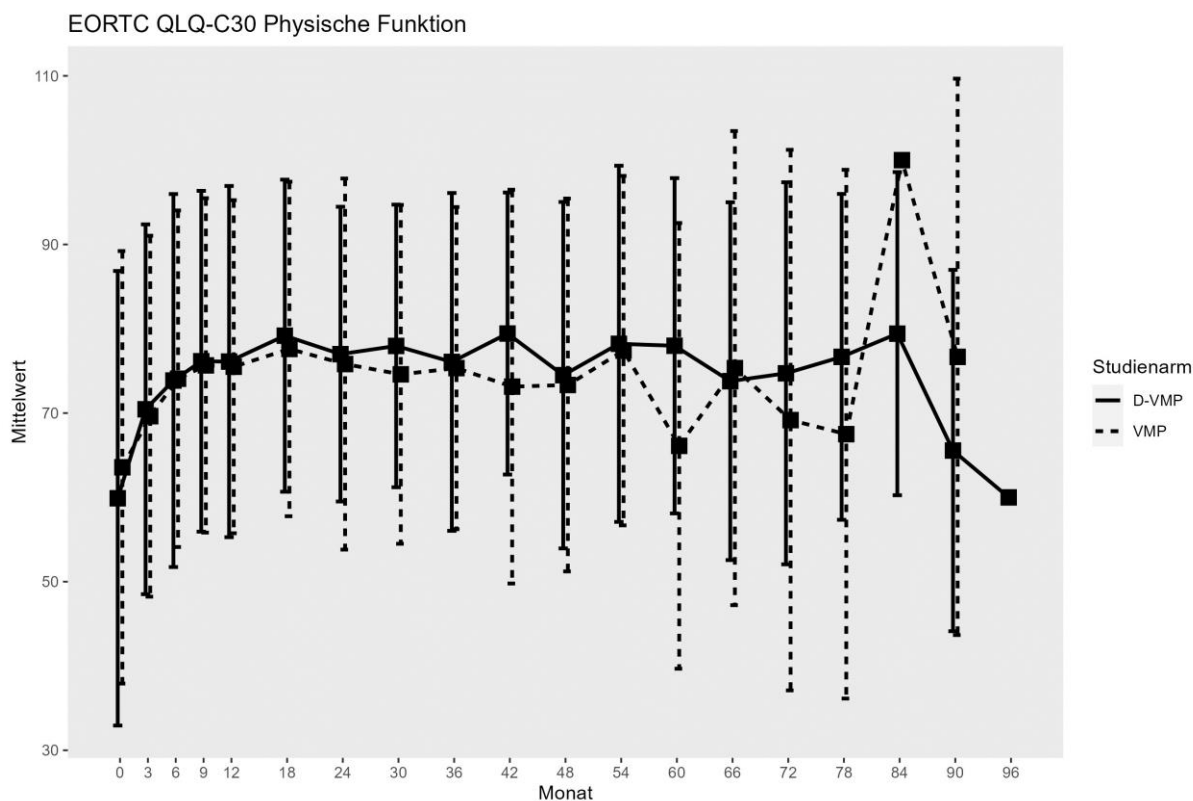


Abbildung 4-34: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Physische Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Tabelle 4-95: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Physische Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

OCTANS						
EORTC QLQ-C30 Physische Funktion	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	146			74		
Baseline	146	73,744	23,387	74	71,622	22,209
Monat 3	128	75,208	20,372	61	77,486	18,626
Monat 6	117	80,798	16,451	56	82,857	14,487
Monat 9	108	82,160	16,326	49	82,041	16,733
Monat 12	99	84,377	15,093	39	78,291	21,122
Monat 18	98	85,578	13,391	26	81,026	21,056
Monat 24	89	83,895	16,200	21	83,175	13,101
Monat 30	76	83,947	15,708	10	81,333	12,492
Monat 36	66	80,505	19,012	3	77,778	21,430
Monat 42	46	81,014	15,711	2	73,333	28,284
Monat 48	21	84,127	13,412	2	86,667	0,000
Monat 54	9	80,000	14,907	1	86,667	

OCTANS						
EORTC QLQ-C30 Physische Funktion	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Monat 60	2	60,000	18,856	1	93,333	

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; 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; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).

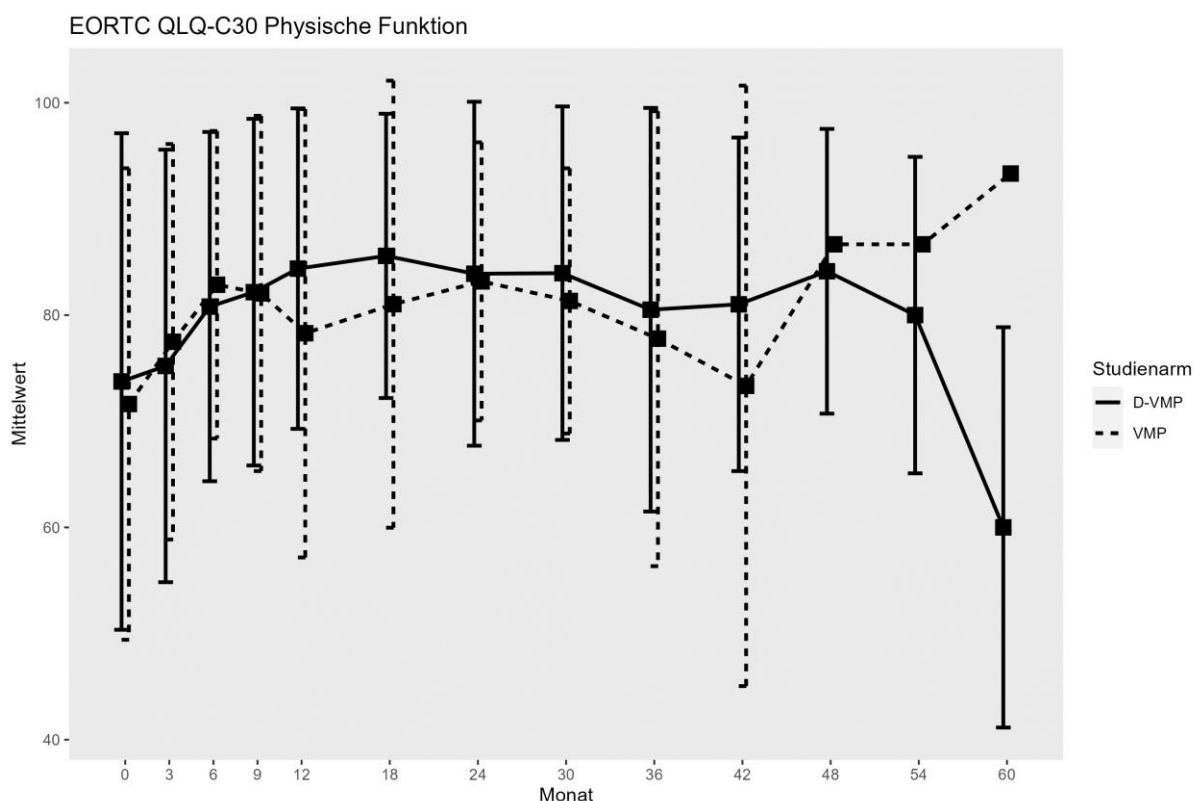


Abbildung 4-35: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Physische Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

Tabelle 4-96: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

ALCYONE						
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	350			356		
Baseline	317	57,256	34,320	327	61,060	33,192
Monat 3	282	68,558	28,547	263	67,300	27,583
Monat 6	253	73,188	25,160	225	73,630	26,369

ALCYONE						
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Monat 9	244	74,522	26,075	198	75,168	24,494
Monat 12	233	77,039	23,792	194	74,570	27,472
Monat 18	211	79,147	22,645	142	78,521	23,702
Monat 24	164	77,236	24,702	86	75,194	24,354
Monat 30	167	79,940	22,815	74	77,928	26,332
Monat 36	156	75,855	24,044	50	77,000	22,307
Monat 42	130	78,846	22,137	34	75,490	29,081
Monat 48	109	75,535	24,382	23	71,014	24,730
Monat 54	101	78,218	25,467	18	74,074	25,063
Monat 60	86	77,519	24,087	12	69,444	28,278
Monat 66	59	74,294	25,014	10	76,667	30,631
Monat 72	53	72,013	25,897	8	68,750	36,119
Monat 78	42	75,000	23,354	8	68,750	28,781
Monat 84	23	79,710	24,077	2	100,00	0,000
Monat 90	12	69,444	22,285	2	83,333	23,570
Monat 96	1	33,333				

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; 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; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).

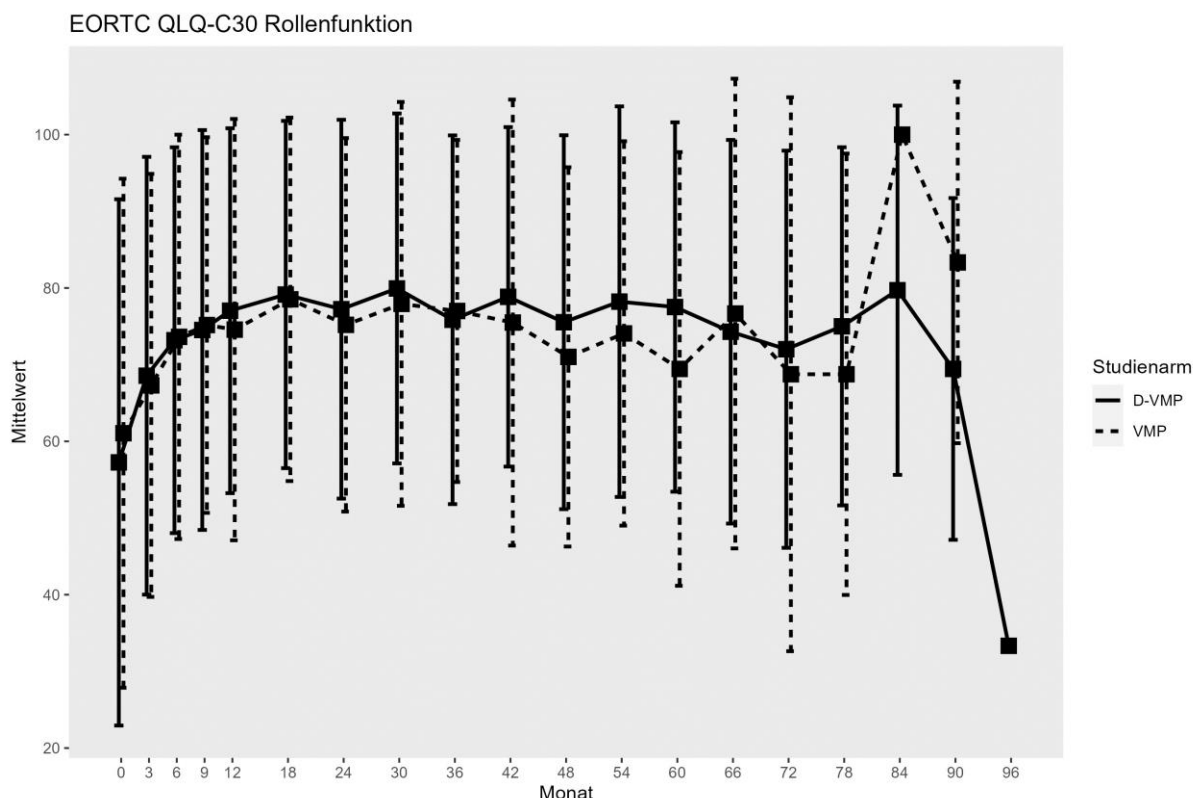


Abbildung 4-36: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Tabelle 4-97: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

OCTANS						
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	146			74		
Baseline	146	71,347	28,076	74	70,045	29,452
Monat 3	128	73,568	25,831	61	77,322	26,182
Monat 6	117	79,772	21,646	56	85,714	20,702
Monat 9	108	79,630	22,131	49	80,272	22,224
Monat 12	99	82,323	20,318	39	75,214	27,002
Monat 18	98	84,694	18,946	26	82,051	22,072
Monat 24	89	82,397	20,000	21	84,127	15,344
Monat 30	76	85,307	16,990	10	81,667	14,593
Monat 36	66	83,081	21,974	3	77,778	19,245
Monat 42	46	82,609	20,475	2	75,000	11,785
Monat 48	21	84,127	18,616	2	83,333	23,570
Monat 54	9	74,074	26,498	1	100,00	

OCTANS						
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Monat 60	2	50,000	23,570	1	100,00	

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; 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; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).

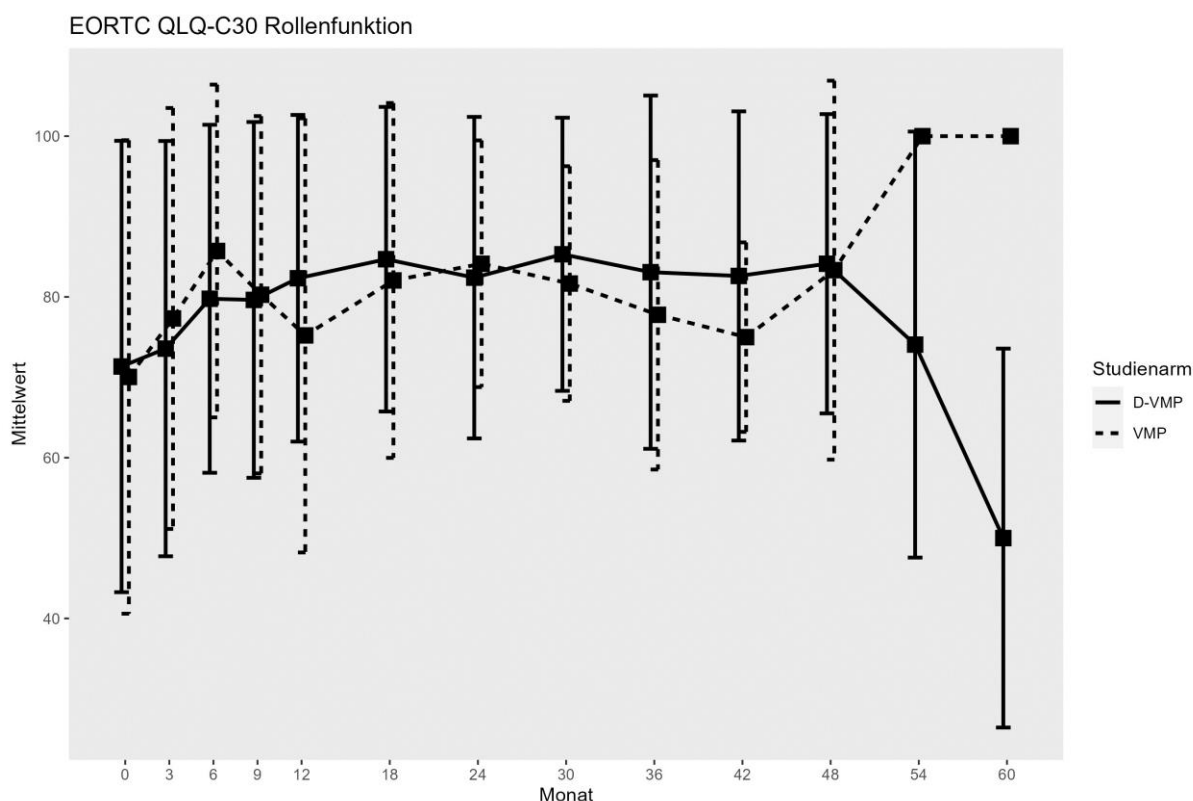


Abbildung 4-37: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

Tabelle 4-98: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

ALCYONE						
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	350			356		
Baseline	317	69,611	25,002	327	71,177	22,179
Monat 3	282	79,758	20,491	263	80,577	20,505
Monat 6	253	81,423	19,221	225	81,519	18,983

ALCYONE						
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Monat 9	244	82,104	18,966	198	82,492	18,453
Monat 12	233	83,369	19,749	194	82,045	18,109
Monat 18	211	84,360	17,298	142	84,214	18,158
Monat 24	164	82,978	17,908	86	81,298	22,248
Monat 30	167	84,182	18,445	74	80,405	18,934
Monat 36	156	84,241	18,684	50	80,833	19,580
Monat 42	130	85,513	17,099	34	78,431	17,542
Monat 48	109	81,728	18,302	23	78,986	18,269
Monat 54	101	81,023	21,184	18	80,093	20,440
Monat 60	86	80,911	20,527	12	79,167	22,332
Monat 66	59	83,333	18,179	10	83,333	15,713
Monat 72	53	80,189	23,298	8	72,917	22,603
Monat 78	42	85,913	18,723	8	85,417	7,387
Monat 84	23	86,957	14,396	2	95,833	5,893
Monat 90	12	56,944	27,941	2	100,00	0,000
Monat 96	1	75,000				

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; 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; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).

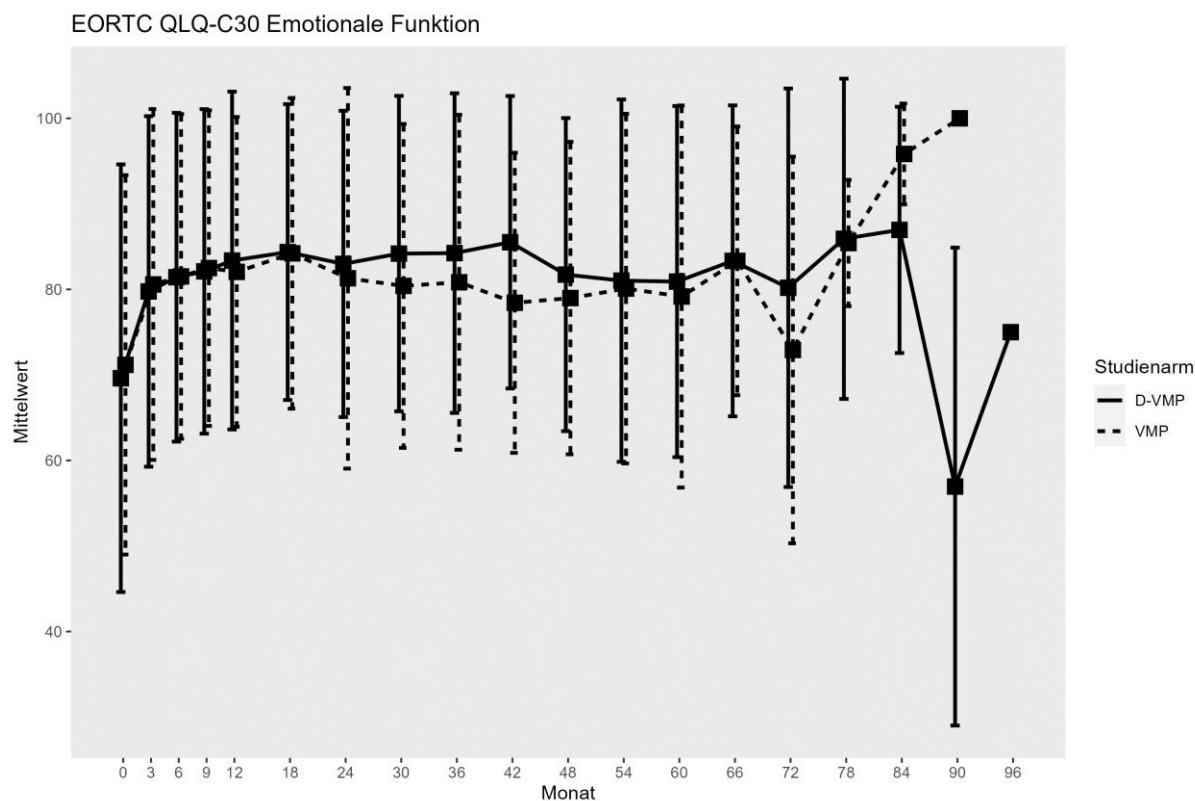


Abbildung 4-38: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Tabelle 4-99: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

OCTANS						
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	146			74		
Baseline	146	79,737	21,373	74	79,505	20,234
Monat 3	128	84,245	17,475	61	85,519	18,314
Monat 6	117	87,393	16,689	56	83,929	23,563
Monat 9	108	86,188	18,306	49	87,925	17,518
Monat 12	99	88,300	16,916	39	83,547	20,898
Monat 18	98	88,861	18,263	26	90,385	12,844
Monat 24	89	88,951	15,116	21	89,286	11,827
Monat 30	76	88,706	14,383	10	85,833	14,725
Monat 36	66	86,742	21,877	3	88,889	4,811
Monat 42	46	88,043	21,056	2	95,833	5,893
Monat 48	21	89,683	15,569	2	83,333	0,000
Monat 54	9	77,778	33,593	1	91,667	

OCTANS						
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Monat 60	2	33,333	47,140	1	91,667	

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; 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; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).

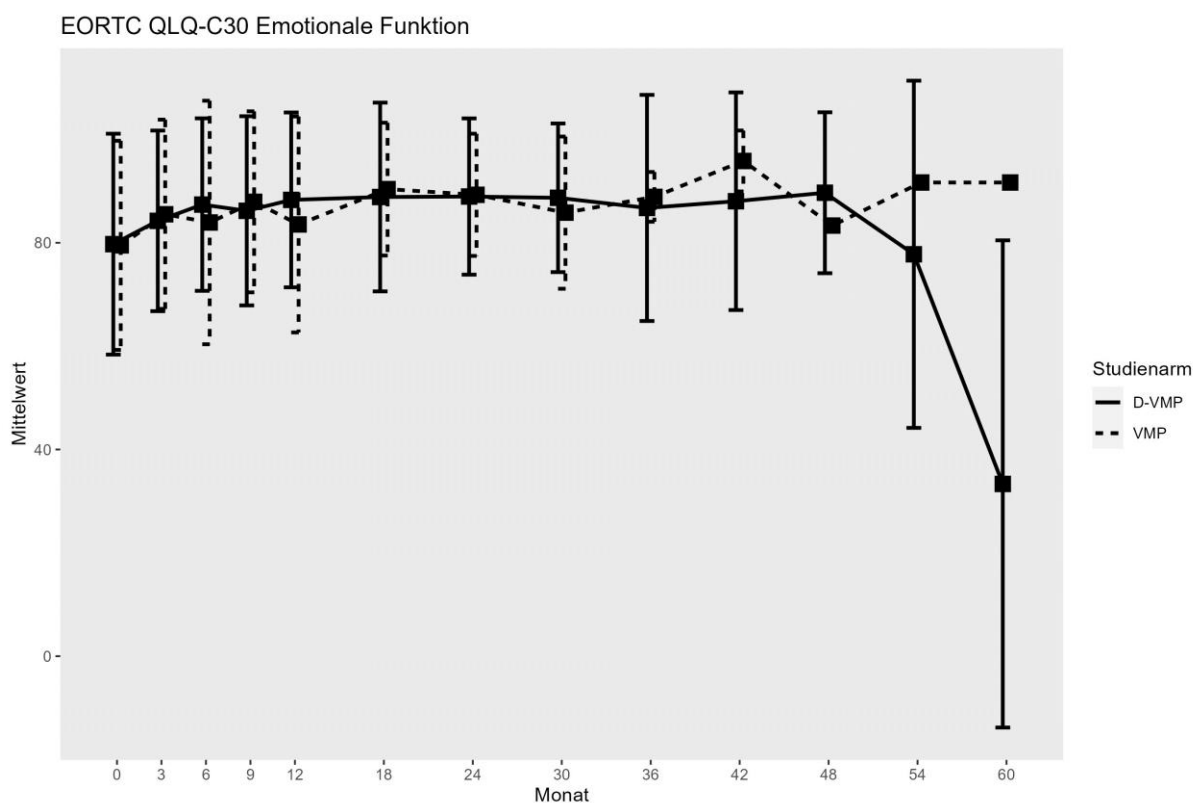


Abbildung 4-39: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

Tabelle 4-100: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

ALCYONE						
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	350			356		
Baseline	317	80,336	22,123	327	83,435	19,926
Monat 3	282	84,988	19,362	263	84,664	21,335
Monat 6	253	83,333	19,416	225	85,630	18,050

ALCYONE						
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Monat 9	244	84,290	18,494	198	84,259	19,670
Monat 12	233	85,122	18,899	194	84,880	19,505
Monat 18	211	85,387	18,926	142	85,563	19,166
Monat 24	164	85,874	18,331	86	80,814	21,920
Monat 30	167	84,731	17,776	74	82,883	19,107
Monat 36	156	84,936	17,738	50	82,667	17,156
Monat 42	130	85,897	17,787	34	80,882	23,258
Monat 48	109	83,028	18,562	23	81,159	22,644
Monat 54	101	82,178	20,174	18	83,333	15,125
Monat 60	86	83,140	19,045	12	76,389	27,941
Monat 66	59	82,486	17,071	10	78,333	22,292
Monat 72	53	79,560	21,344	8	79,167	23,146
Monat 78	42	83,333	16,869	8	83,333	17,817
Monat 84	23	84,783	17,345	2	100,00	0,000
Monat 90	12	52,778	30,841	2	83,333	23,570
Monat 96	1	66,667				

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; 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; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).

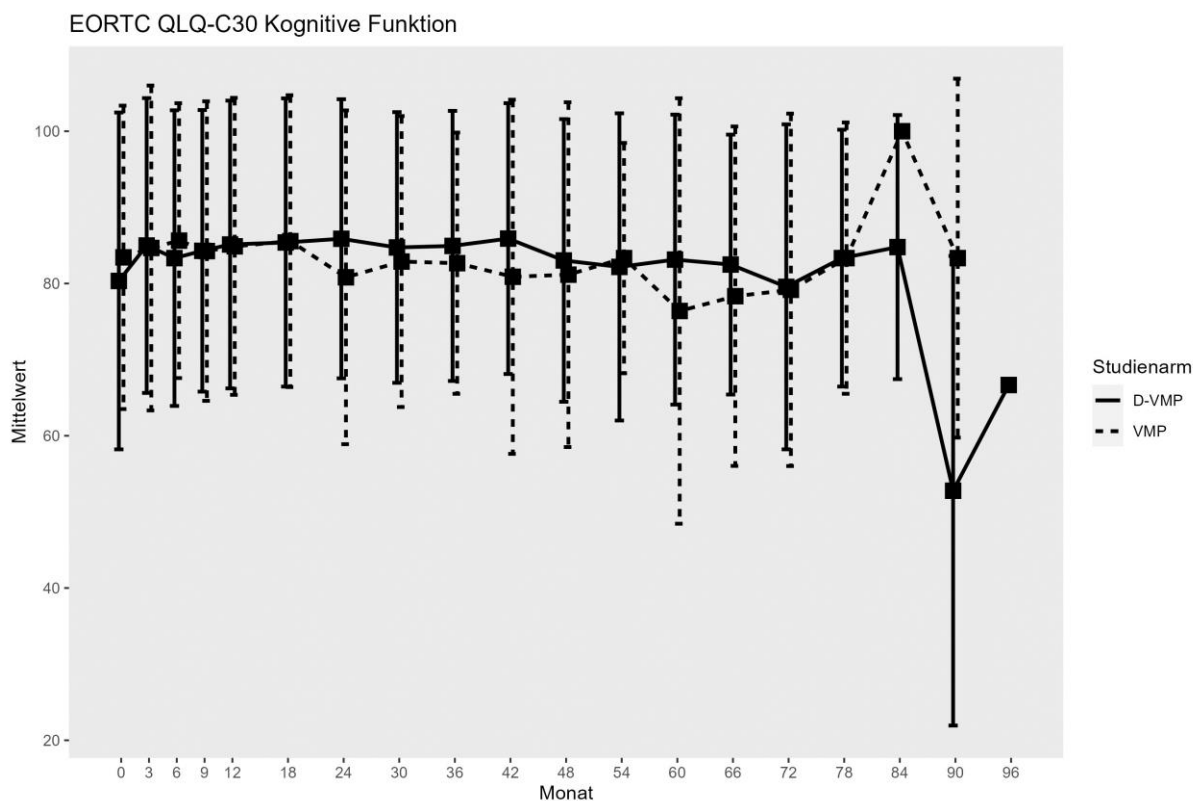


Abbildung 4-40: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Tabelle 4-101: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

OCTANS						
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	146			74		
Baseline	146	83,105	19,277	74	80,180	17,594
Monat 3	128	85,156	16,632	61	83,607	19,835
Monat 6	117	86,325	15,415	56	80,952	22,792
Monat 9	108	86,420	17,818	49	85,374	16,185
Monat 12	99	86,700	16,832	39	80,769	23,737
Monat 18	98	87,075	16,325	26	87,179	12,743
Monat 24	89	85,206	16,560	21	86,508	15,473
Monat 30	76	84,868	15,911	10	83,333	15,713
Monat 36	66	83,333	20,672	3	88,889	9,623
Monat 42	46	82,971	21,225	2	91,667	11,785
Monat 48	21	86,508	19,450	2	100,00	0,000
Monat 54	9	77,778	32,275	1	83,333	

OCTANS						
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Monat 60	2	41,667	58,926	1	100,00	

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; 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; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).

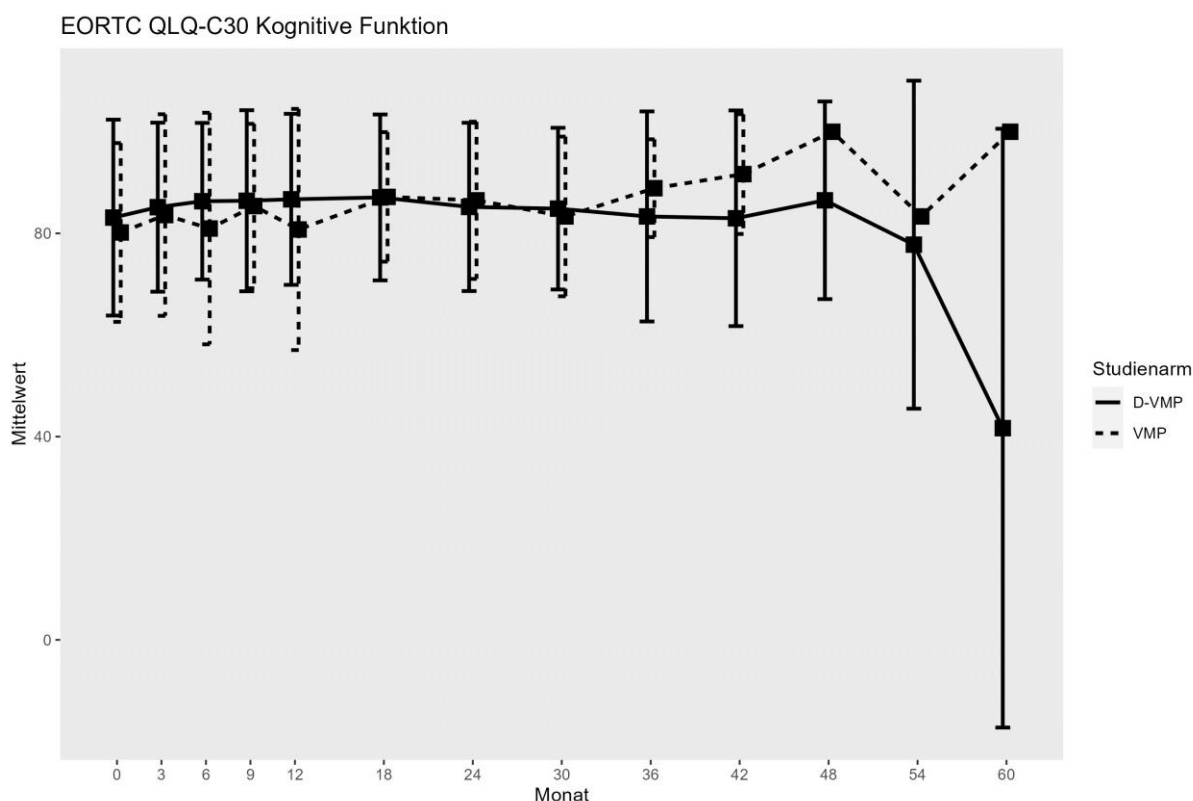


Abbildung 4-41: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

Tabelle 4-102: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

ALCYONE						
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	350			356		
Baseline	317	70,189	28,697	327	70,591	28,614
Monat 3	282	78,251	25,030	263	76,236	25,521
Monat 6	253	80,237	22,864	225	80,222	24,043

ALCYONE						
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Monat 9	244	81,967	22,385	198	82,997	21,828
Monat 12	233	82,904	21,715	194	82,045	23,443
Monat 18	211	86,098	19,960	142	85,094	20,214
Monat 24	164	84,146	20,953	86	82,752	22,206
Monat 30	167	85,928	18,383	74	83,784	22,407
Monat 36	156	85,791	20,197	50	86,000	20,023
Monat 42	130	86,795	19,544	34	83,824	24,442
Monat 48	109	84,404	19,547	23	86,232	14,781
Monat 54	101	84,818	22,985	18	87,963	15,971
Monat 60	86	86,240	19,164	12	83,333	21,320
Monat 66	59	85,593	18,429	10	88,333	19,325
Monat 72	53	82,390	22,269	8	87,500	14,773
Monat 78	42	86,508	16,560	8	89,583	15,269
Monat 84	23	85,507	21,500	2	100,00	0,000
Monat 90	12	73,611	16,603	2	83,333	23,570
Monat 96	1	33,333				

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; 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; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).

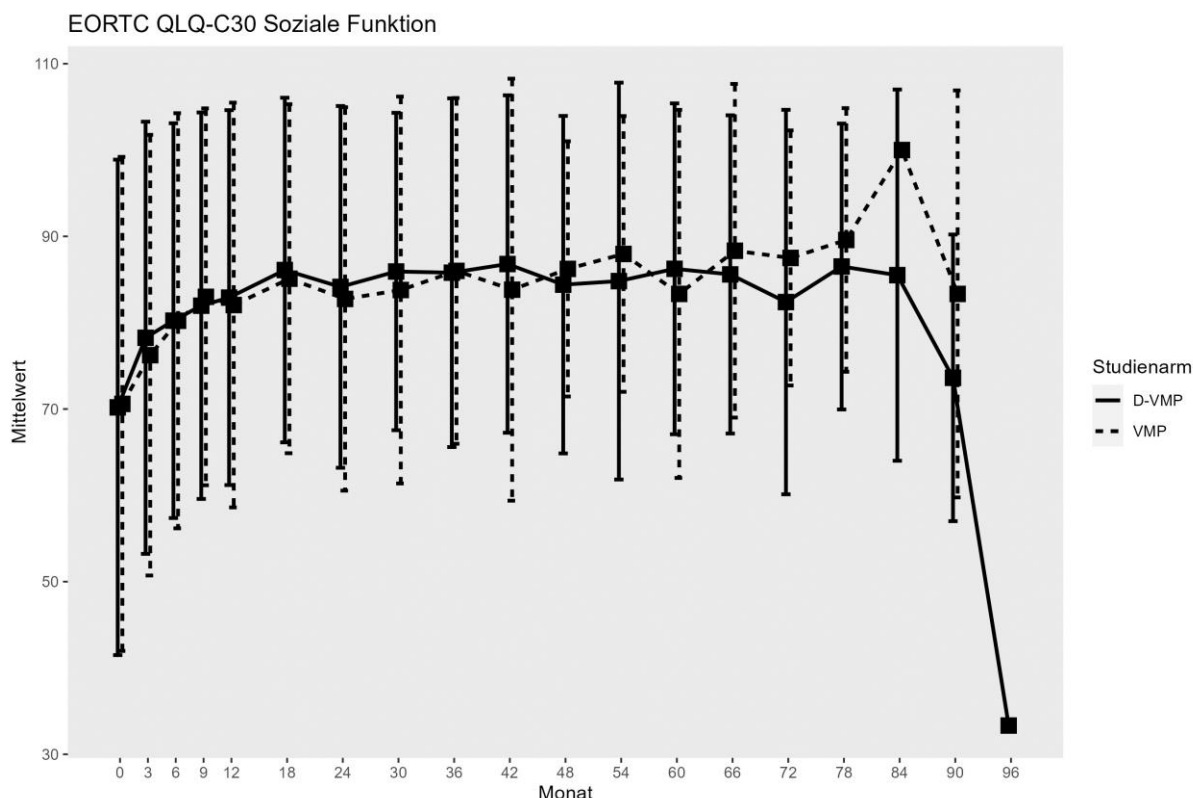


Abbildung 4-42: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Tabelle 4-103: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

OCTANS						
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
ITT-Population	146			74		
Baseline	146	70,320	26,587	74	72,973	25,835
Monat 3	128	73,438	22,665	61	78,142	24,064
Monat 6	117	78,063	18,395	56	79,167	24,048
Monat 9	108	78,858	20,202	49	77,551	19,997
Monat 12	99	80,640	20,021	39	74,359	28,058
Monat 18	98	82,483	19,201	26	84,615	17,590
Monat 24	89	79,775	22,258	21	80,952	16,060
Monat 30	76	84,868	17,035	10	75,000	22,567
Monat 36	66	80,303	22,055	3	83,333	16,667
Monat 42	46	81,522	20,855	2	100,00	0,000
Monat 48	21	84,127	24,425	2	83,333	23,570

OCTANS						
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	D-VMP			VMP		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Monat 54	9	75,926	34,471	1	100,00	
Monat 60	2	50,000	70,711	1	100,00	

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; 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; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).

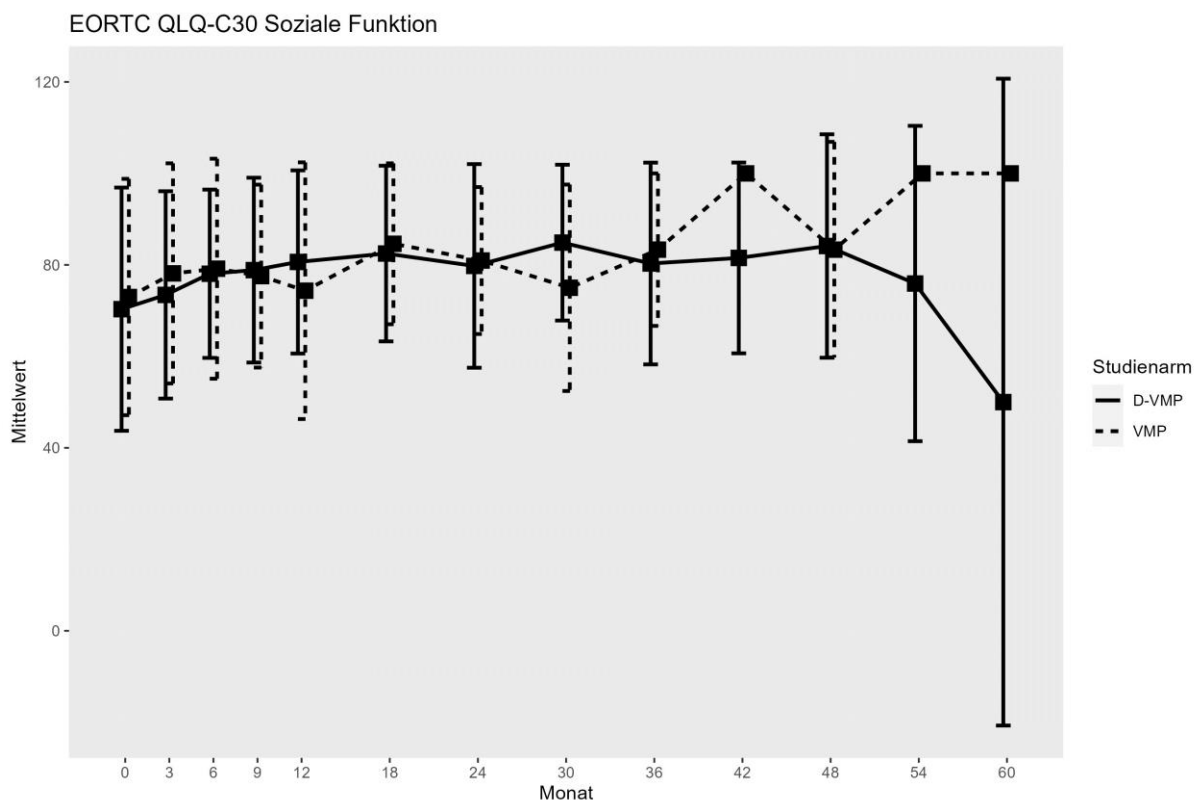


Abbildung 4-43: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

4.3.1.3.1.10.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Responderanalysen

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)								
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung ≥ MCID 10								
ALCYONE	223/350 (63,7%)	5,82 [5,55; 6,96]	189/356 (53,1%)	6,31 [5,78; 8,54]	1,55 [1,15; 2,10] p=0,0041	1,20 [1,06; 1,36] p=0,0046	10,60% [3,30%; 17,80%] p=0,0041	1,08 [0,88; 1,33] p=0,4414
Physische Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10								
ALCYONE	207/350 (59,1%)	5,72 [5,55; 6,34]	170/356 (47,8%)	6,96 [5,91; 9,10]	1,57 [1,17; 2,12] p=0,0027	1,24 [1,07; 1,42] p=0,0029	11,30% [3,90%; 18,60%] p=0,0026	1,18 [0,95; 1,45] p=0,1315
Rollenfunktion erste Verbesserung ≥ MCID 10								
ALCYONE	193/350 (55,1%)	5,82 [3,55; 8,35]	169/356 (47,5%)	8,31 [5,98; 11,37]	1,35 [1,01; 1,82] p=0,0451	1,16 [1,00; 1,34] p=0,0447	7,60% [0,20%; 14,90%] p=0,0435	1,08 [0,87; 1,34] p=0,4712
Emotionale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10								
ALCYONE	174/350 (49,7%)	9,00 [5,82; 12,45]	170/356 (47,8%)	8,48 [6,31; 9,96]	1,08 [0,80; 1,45] p=0,6057	1,04 [0,89; 1,21] p=0,6069	1,90% [-5,40%; 9,30%] p=0,6063	0,89 [0,71; 1,11] p=0,2919
Kognitive Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10								
ALCYONE	139/350 (39,7%)	35,71 [11,83; NA]	111/356 (31,2%)	NA [18,53; NA]	1,46 [1,07; 1,98] p=0,0168	1,28 [1,04; 1,56] p=0,0177	8,60% [1,60%; 15,70%] p=0,0166	1,16 [0,90; 1,50] p=0,2666
Soziale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10								

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

<i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	OR [95%-KI] p-Wert^c	RR [95%-KI] p-Wert^c	RD [95%-KI] p-Wert^c	HR [95%-KI] p-Wert^d
ALCYONE	178/350 (50,9%)	6,96 [5,82; 9,17]	153/356 (43,0%)	9,30 [6,28; 18,30]	1,37 [1,02; 1,85] p=0,0346	1,18 [1,01; 1,39] p=0,0361	7,90% [0,60%; 15,30%] p=0,0350	1,08 [0,87; 1,36] p=0,4844

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

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

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

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 223 Ereignisse (63,7%) und im Kontrollarm 189 Ereignisse (53,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,55 [1,15; 2,10]; p=0,0041), das Relative Risiko (RR=1,20 [1,06; 1,36]; p=0,0046) und die Risikodifferenz (RD=10,60% [3,30%; 17,80%]; p=0,0041) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,82 Monate im Behandlungsarm und 6,31 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,08 [0,88; 1,33]; p=0,4414).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 207 Ereignisse (59,1%) und im Kontrollarm 170 Ereignisse (47,8%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,57 [1,17; 2,12]; p=0,0027), das Relative Risiko (RR=1,24 [1,07; 1,42]; p=0,0029) und die Risikodifferenz (RD=11,30% [3,90%; 18,60%]; p=0,0026) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,72 Monate im Behandlungsarm und 6,96 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,18 [0,95; 1,45]; p=0,1315).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion erste Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 193 Ereignisse (55,1%) und im Kontrollarm 169 Ereignisse (47,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,35 [1,01; 1,82]; p=0,0451), das Relative Risiko (RR=1,16 [1,00; 1,34]; p=0,0447) und die Risikodifferenz (RD=7,60% [0,20%; 14,90%]; p=0,0435) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,82 Monate im Behandlungsarm und 8,31 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,08 [0,87; 1,34]; p=0,4712).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 174 Ereignisse (49,7%) und im Kontrollarm 170 Ereignisse (47,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,00 Monate im Behandlungsarm und 8,48 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,71; 1,11]; p=0,2919).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 139 Ereignisse (39,7%) und im Kontrollarm 111 Ereignisse (31,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,46 [1,07; 1,98]; p=0,0168), das Relative Risiko (RR=1,28 [1,04; 1,56]; p=0,0177) und die Risikodifferenz (RD=8,60% [1,60%; 15,70%]; p=0,0166) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 35,71 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,16 [0,90; 1,50]; p=0,2666).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 178 Ereignisse (50,9%) und im Kontrollarm 153 Ereignisse (43,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,37 [1,02; 1,85]; p=0,0346), das Relative Risiko (RR=1,18 [1,01; 1,39]; p=0,0361) und die Risikodifferenz (RD=7,90% [0,60%; 15,30%]; p=0,0350) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,96 Monate im Behandlungsarm und 9,30 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,08 [0,87; 1,36]; p=0,4844).

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

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

Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen*
Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

<i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	OR [95%-KI] p-Wert^c	RR [95%-KI] p-Wert^c	RD [95%-KI] p-Wert^c	HR [95%-KI] p-Wert^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)								
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
ALCYONE	105/350 (30,0%)	85,78 [68,83; NA]	106/356 (29,8%)	44,45 [29,44; 66,89]	1,02 [0,73; 1,42] p=0,9082	1,01 [0,81; 1,26] p=0,9079	0,40% [-6,20%; 7,00%] p=0,9080	0,72 [0,55; 0,95] p=0,0226
<i>Physische Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
ALCYONE	102/350 (29,1%)	NA [61,08; NA]	98/356 (27,5%)	39,88 [32,66; NA]	1,09 [0,79; 1,52] p=0,6008	1,06 [0,84; 1,34] p=0,6010	1,80% [-4,80%; 8,40%] p=0,6005	0,76 [0,57; 1,01] p=0,0632
<i>Rollenfunktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
ALCYONE	134/350 (38,3%)	45,90 [28,06; 62,23]	126/356 (35,4%)	25,04 [16,85; 39,88]	1,14 [0,84; 1,55] p=0,4026	1,09 [0,90; 1,32] p=0,4038	3,00% [-4,10%; 10,10%] p=0,4031	0,83 [0,64; 1,06] p=0,1375
<i>Emotionale Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
ALCYONE	100/350 (28,6%)	95,08 [60,62; NA]	79/356 (22,2%)	55,79 [45,67; NA]	1,40 [0,99; 1,96] p=0,0524	1,29 [1,00; 1,66] p=0,0536	6,40% [-0,10%; 12,80%] p=0,0522	0,89 [0,65; 1,21] p=0,4505
<i>Kognitive Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
ALCYONE	166/350 (47,4%)	22,67 [11,50; 31,84]	134/356 (37,6%)	23,36 [11,76; 25,10]	1,52 [1,12; 2,06] p=0,0069	1,27 [1,07; 1,50] p=0,0072	10,00% [2,80%; 17,20%] p=0,0065	0,98 [0,77; 1,25] p=0,8628
<i>Soziale Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
ALCYONE	131/350 (37,4%)	60,35 [28,02; NA]	114/356 (32,0%)	34,30 [17,91; 61,01]	1,27 [0,93; 1,74] p=0,1296	1,17 [0,95; 1,43] p=0,1314	5,40% [-1,60%; 12,40%] p=0,1294	0,89 [0,69; 1,16] p=0,3877

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

<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	OR [95%-KI] p-Wert^c	RR [95%-KI] p-Wert^c	RD [95%-KI] p-Wert^c	HR [95%-KI] p-Wert^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)								
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 105 Ereignisse (30,0%) und im Kontrollarm 106 Ereignisse (29,8%). 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 85,78 Monate im Behandlungsarm und 44,45 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,72 [0,55; 0,95]; p=0,0226).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 102 Ereignisse (29,1%) und im Kontrollarm 98 Ereignisse (27,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 39,88 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,76 [0,57; 1,01]; p=0,0632).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion erste Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 134 Ereignisse (38,3%) und im Kontrollarm 126 Ereignisse (35,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 45,90 Monate im Behandlungsarm und 25,04 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,64; 1,06]; p=0,1375).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 100 Ereignisse (28,6%) und im Kontrollarm 79 Ereignisse (22,2%). 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 95,08 Monate im Behandlungsarm und 55,79 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,65; 1,21]; p=0,4505).

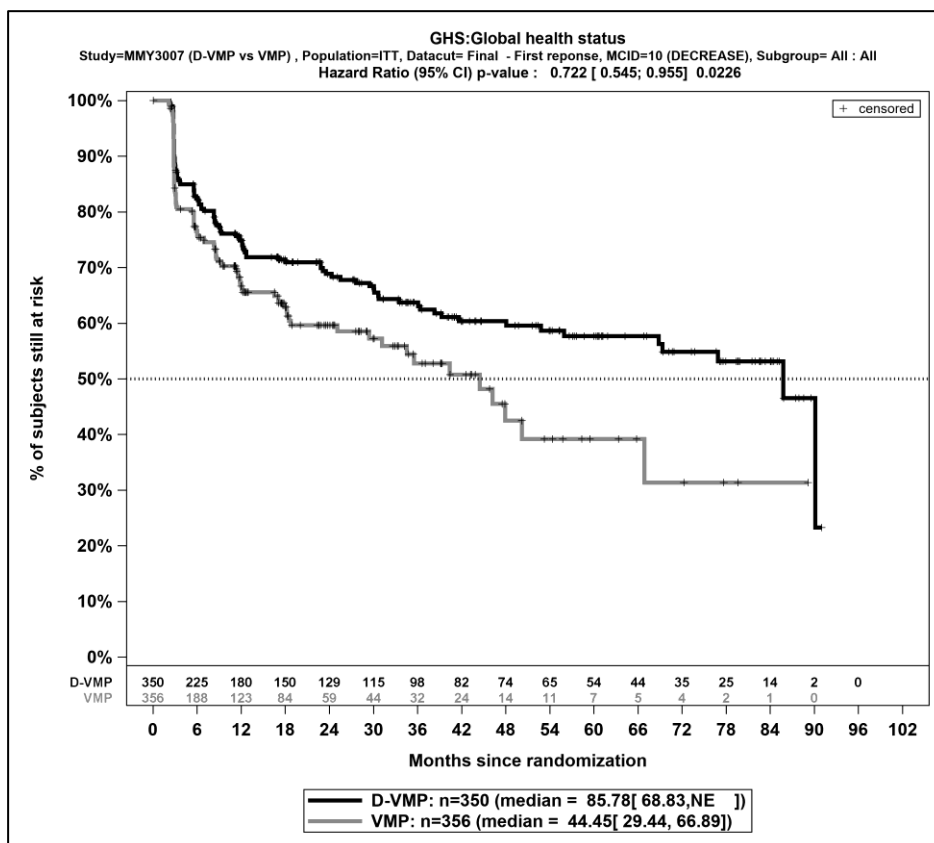
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 166 Ereignisse (47,4%) und im Kontrollarm 134 Ereignisse (37,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,52 [1,12; 2,06]; p=0,0069), das Relative Risiko (RR=1,27 [1,07; 1,50]; p=0,0072) und die Risikodifferenz (RD=10,00% [2,80%; 17,20%]; p=0,0065) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 22,67 Monate im Behandlungsarm und 23,36 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,77; 1,25]; p=0,8628).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 131 Ereignisse (37,4%) und im Kontrollarm 114 Ereignisse (32,0%). 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 60,35 Monate im Behandlungsarm und 34,30 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,69; 1,16]; p=0,3877).

Die zu der Ereigniszeitanalyse korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für die Studie ALCYONE für die Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung \geq MCID 10* für die ITT-Population für den finalen Datenschnitt befindet sich in Abbildung 4-44.

Die übrigen zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen erste Verschlechterung* für die ITT-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen erste Verschlechterung* anderweitig kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten ist.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung \geq MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

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

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

<i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	OR [95%-KI] p-Wert^c	RR [95%-KI] p-Wert^c	RD [95%-KI] p-Wert^c	HR [95%-KI] p-Wert^d
Finaler Datenschnitt (23.12.2022)								
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung ≥ MCID 10</i>								
OCTANS	91/146 (62,3%)	5,65 [5,55; 8,41]	37/74 (50,0%)	8,35 [3,06; 17,28]	1,65 [0,94; 2,90] p=0,0856	1,25 [0,96; 1,62] p=0,1002	12,30% [-1,60%; 26,10%] p=0,0833	1,07 [0,72; 1,58] p=0,7485
<i>Physische Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10</i>								
OCTANS	65/146 (44,5%)	17,77 [8,41; NA]	35/74 (47,3%)	8,35 [3,32; NA]	0,90 [0,51; 1,58] p=0,7128	0,94 [0,70; 1,28] p=0,7096	-2,60% [-16,50%; 11,30%] p=0,7112	0,70 [0,46; 1,07] p=0,1012
<i>Rollenfunktion erste Verbesserung ≥ MCID 10</i>								
OCTANS	76/146 (52,1%)	8,74 [5,65; 23,13]	35/74 (47,3%)	8,35 [3,09; 27,57]	1,21 [0,69; 2,12] p=0,5031	1,10 [0,82; 1,47] p=0,5093	4,80% [-9,20%; 18,90%] p=0,5005	0,89 [0,59; 1,35] p=0,5813
<i>Emotionale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10</i>								
OCTANS	60/146 (41,1%)	38,54 [8,44; NA]	26/74 (35,1%)	NA [5,78; NA]	1,27 [0,71; 2,27] p=0,4272	1,16 [0,81; 1,66] p=0,4292	5,60% [-7,90%; 19,10%] p=0,4190	1,04 [0,65; 1,66] p=0,8649
<i>Kognitive Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10</i>								
OCTANS	60/146 (41,1%)	38,83 [11,86; NA]	37/74 (50,0%)	8,61 [5,58; 17,28]	0,70 [0,40; 1,23] p=0,2098	0,82 [0,61; 1,11] p=0,1996	-8,90% [-22,70%; 5,00%] p=0,2101	0,56 [0,36; 0,85] p=0,0073
<i>Soziale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10</i>								
OCTANS	78/146 (53,4%)	8,61 [5,72; 18,33]	34/74 (45,9%)	16,16 [5,55; NA]	1,36 [0,77; 2,39] p=0,2885	1,17 [0,87; 1,55] p=0,2993	7,60% [-6,30%; 21,50%] p=0,2846	0,97 [0,64; 1,48] p=0,9032

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

<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	OR [95%-KI] p-Wert^c	RR [95%-KI] p-Wert^c	RD [95%-KI] p-Wert^c	HR [95%-KI] p-Wert^d
<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) 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) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 91 Ereignisse (62,3%) und im Kontrollarm 37 Ereignisse (50,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,65 Monate im Behandlungsarm und 8,35 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,07 [0,72; 1,58]; p=0,7485).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 65 Ereignisse (44,5%) und im Kontrollarm 35 Ereignisse (47,3%). 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 17,77 Monate im Behandlungsarm und 8,35 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,70 [0,46; 1,07]; p=0,1012).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion erste Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 76 Ereignisse (52,1%) und im Kontrollarm 35 Ereignisse (47,3%). 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 8,74 Monate im Behandlungsarm und 8,35 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,59; 1,35]; p=0,5813).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 60 Ereignisse (41,1%) und im Kontrollarm 26 Ereignisse (35,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 38,54 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,04 [0,65; 1,66]; p=0,8649).

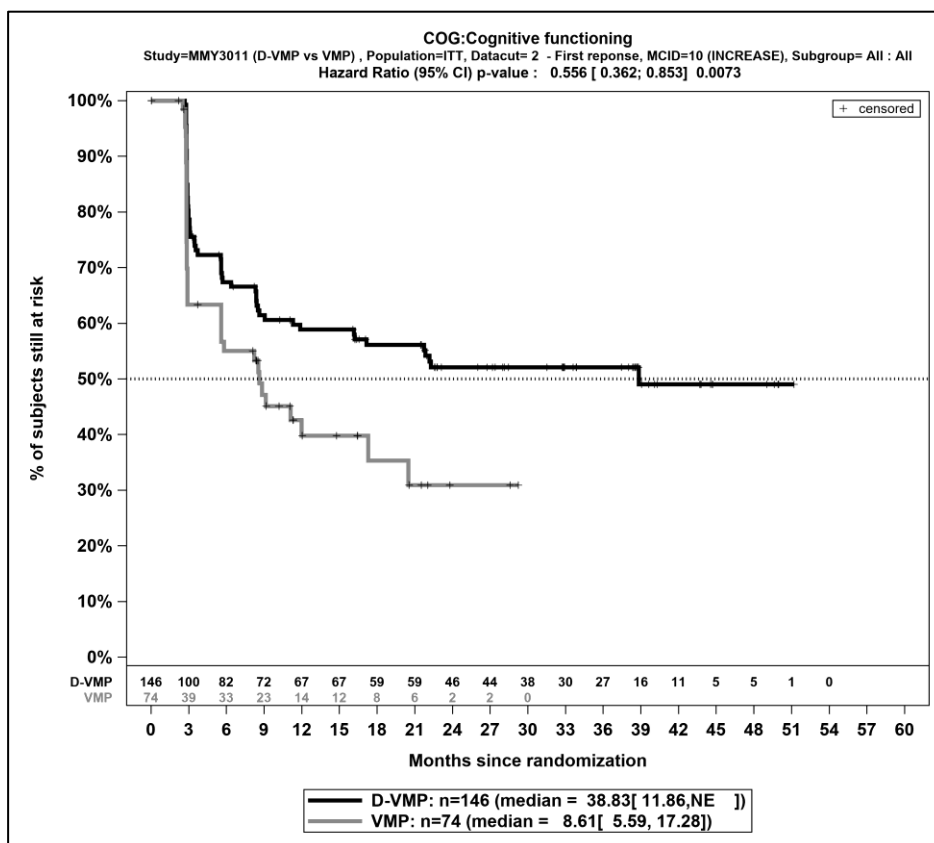
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 60 Ereignisse (41,1%) und im Kontrollarm 37 Ereignisse (50,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 38,83 Monate im Behandlungsarm und 8,61 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungssarmes (HR=0,56 [0,36; 0,85]; p=0,0073).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 78 Ereignisse (53,4%) und im Kontrollarm 34 Ereignisse (45,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,61 Monate im Behandlungsarm und 16,16 Monate im Kontrollarm. Bei

Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,97 [0,64; 1,48]; p=0,9032).

Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für die Studie OCTANS für den Endpunkt *Kognitive Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10* für die ITT-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-45

Die übrigen zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie OCTANS für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen erste Verbesserung* für die ITT-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen erste Verbesserung* anderweitig kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten ist.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

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

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

<i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	OR [95%-KI] p-Wert^c	RR [95%-KI] p-Wert^c	RD [95%-KI] p-Wert^c	HR [95%-KI] p-Wert^d
Finaler Datenschnitt (23.12.2022)								
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
OCTANS	51/146 (34,9%)	44,09 [32,72; NA]	22/74 (29,7%)	27,43 [22,05; NA]	1,22 [0,67; 2,22] p=0,5207	1,15 [0,75; 1,75] p=0,5300	4,30% [-8,80%; 17,40%] p=0,5181	0,78 [0,47; 1,31] p=0,3542
<i>Physische Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
OCTANS	51/146 (34,9%)	44,09 [32,92; NA]	19/74 (25,7%)	NA [18,37; NA]	1,56 [0,84; 2,91] p=0,1649	1,36 [0,87; 2,13] p=0,1736	9,30% [-3,30%; 21,90%] p=0,1477	1,08 [0,63; 1,85] p=0,7913
<i>Rollenfunktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
OCTANS	54/146 (37,0%)	NA [33,68; NA]	27/74 (36,5%)	27,43 [8,80; NA]	1,01 [0,57; 1,82] p=0,9596	1,01 [0,70; 1,46] p=0,9594	0,30% [-13,10%; 13,80%] p=0,9593	0,71 [0,43; 1,15] p=0,1615
<i>Emotionale Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
OCTANS	45/146 (30,8%)	NA [33,71; NA]	15/74 (20,3%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,90; 3,39] p=0,1007	1,53 [0,90; 2,58] p=0,1133	10,60% [-1,30%; 22,50%] p=0,0821	1,01 [0,55; 1,85] p=0,9723
<i>Kognitive Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
OCTANS	76/146 (52,1%)	16,62 [8,77; 28,35]	29/74 (39,2%)	20,37 [8,35; NA]	1,68 [0,95; 2,97] p=0,0723	1,33 [0,96; 1,84] p=0,0874	12,90% [-0,90%; 26,70%] p=0,0676	0,98 [0,63; 1,53] p=0,9482
<i>Soziale Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
OCTANS	71/146 (48,6%)	21,88 [11,24; 33,61]	28/74 (37,8%)	21,52 [8,35; NA]	1,53 [0,86; 2,71] p=0,1439	1,27 [0,91; 1,79] p=0,1592	10,40% [-3,30%; 24,20%] p=0,1379	0,90 [0,57; 1,43] p=0,6672

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

<i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	OR [95%-KI] p-Wert^c	RR [95%-KI] p-Wert^c	RD [95%-KI] p-Wert^c	HR [95%-KI] p-Wert^d
Finaler Datenschnitt (23.12.2022)								
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung ≥ MCID 10</i>								
<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) 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) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 51 Ereignisse (34,9%) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (29,7%). 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 44,09 Monate im Behandlungsarm und 27,43 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,78 [0,47; 1,31]; p=0,3542).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 51 Ereignisse (34,9%) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (25,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 44,09 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,08 [0,63; 1,85]; p=0,7913).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion erste Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 54 Ereignisse (37,0%) und im Kontrollarm 27 Ereignisse (36,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 27,43 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,71 [0,43; 1,15]; p=0,1615).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 45 Ereignisse (30,8%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (20,3%). 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=1,01 [0,55; 1,85]; p=0,9723).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 76 Ereignisse (52,1%) und im Kontrollarm 29 Ereignisse (39,2%). 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 16,62 Monate im Behandlungsarm und 20,37 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,63; 1,53]; p=0,9482).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10* im Behandlungsarm 71 Ereignisse (48,6%) und im Kontrollarm 28 Ereignisse (37,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 21,88 Monate im Behandlungsarm und 21,52 Monate im Kontrollarm. Bei

Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,57; 1,43]; p=0,6672).

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

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

Die Ergebnisse der Metaanalyse mit festen Effekten der Studien ALCYONE und OCTANS werden ergänzend in Anhang 4-K dargestellt.

4.3.1.3.1.11 Verträglichkeit – UE – RCT

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

Tabelle 4-107: Operationalisierung von Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse*

Studie	Operationalisierung
ALCYONE	<p>Alle schwerwiegenden und nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (UE) werden von dem Zeitpunkt der unterschriebenen und datierten Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was früher eintritt, dokumentiert.</p> <p>Bei Studienteilnehmern, die eine nachfolgende Myelomtherapie mit therapeutischer Absicht für das Multiple Myelom während des Erfassungszeitraums für unerwünschte Ereignisse erhalten, werden nur unerwünschte Ereignisse berichtet, die möglicherweise, wahrscheinlich, oder definitiv im Zusammenhang mit Daratumumab stehen.</p> <p>Die unerwünschten Ereignisse werden als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (TEAE, Treatment Emergent Adverse Events) dargestellt. Dabei handelt es sich um</p> <ul style="list-style-type: none"> • nach Beginn der ersten Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation bzw. bis zum Tag des Beginns der nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was früher eintritt, auftretende unerwünschte Ereignisse, oder • jedes unerwünschte Ereignis, das unabhängig vom Eintrittsdatum des Ereignisses (sehr wahrscheinlich, wahrscheinlich, möglicherweise) auf die Medikamente bezogen ist, oder

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • 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 23.0 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. Die Darstellung der UE erfolgt als Übersicht für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE (nur ergänzend dargestellt) • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • Schwerwiegende UE • UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) • UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente) <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"> • <i>Jegliche UE</i>, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • <i>Schwerwiegende UE</i>, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) ohne Schwellenwert • UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente) ohne Schwellenwert <p>Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank in der Version 23.0 übersetzt.</p> <p>Weiterhin erfolgt eine Darstellung der folgenden UE von besonderem Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infusionsreaktionen (nur für den D-VMP-Arm) (im eCRF als infusionsbezogen gekennzeichnet) • Infektionen und parasitäre Erkrankungen (als SOC) • Periphere Neuropathie NEC (als HLT) • Blutungen (als SMQ) • Tumorlysesyndrom (als SMQ) • Sekundärmalignome (ohne Angabe eines Schweregrades und unabhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens) • COVID-19 (als PT)

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none">• Reaktivierung einer Hepatitis B (als PT)• Hypertonie (als PT)• Intravaskuläre Hämolyse (als PT-Aggregation)• Lymphopenie (als PT-Aggregation)• Neutropenie (als PT-Aggregation)• Thrombozytopenie (als PT-Aggregation)• Zytopenie (als PT-Aggregation)• Anämie (als PT-Aggregation)• Opportunistische Infektionen (als PT-Aggregation)

Die nicht über eine SOC, SMQ oder HLT definierten Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse sind gemäß Statistischem Analyseplan in einem Datenspezifizierungsdokument definiert (151). Die entsprechenden Angaben befinden sich in Anhang 4-H.

Die Ergebnisse werden für den finalen Datenschnitt dargestellt:

Finaler Datenschnitt: 31.05.2023

OCTANS	<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 23.0. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgt gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) in der Version 20.0 nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Bevorzugten Begriffen (Preferred Term, PT).</p> <p>Auf der Ebene der SOC und / oder der PT im Bericht wird die Häufigkeit der AE eines Studienteilnehmers einmal gezählt, wenn ein oder mehrere Ereignisse aufgezeichnet wurden.</p> <p>Die Darstellung der UE erfolgt als Übersicht für:</p> <ul style="list-style-type: none">• Jegliche UE (nur ergänzend dargestellt)• Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)• Schwerwiegende UE• UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)• UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente) <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">• <i>Jegliche UE</i>, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind• <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind• <i>Schwerwiegende UE</i>, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
---------------	---

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) ohne Schwellenwert • UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente) ohne Schwellenwert <p>Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank in der Version 23.0 übersetzt.</p> <p>Weiterhin erfolgt eine Darstellung der folgenden UE von besonderem Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infusionsreaktionen (nur für den D-VMP-Arm) (im eCRF als infusionsbezogen gekennzeichnet) • Infektionen und parasitäre Erkrankungen (als SOC) • Opportunistische Infektionen (als PT-Aggregation) • Periphere Neuropathie NEC (als HLT) • Blutungen (als SMQ) • Tumorlysesyndrom (als SMQ) • Anämie (als PT-Aggregation) • Zytopenie (als PT-Aggregation) • Lymphopenie (als PT-Aggregation) • Neutropenie (als PT-Aggregation) • Thrombozytopenie (als PT-Aggregation) • Intravaskuläre Hämolyse (als PT-Aggregation) • Interferenz mit Blutkompatibilitätstest (als PT-Aggregation) • Sekundärmalignome (ohne Angabe eines Schweregrades und unabhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens) <p>Die nicht über eine SOC, SMQ oder HLT definierten Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse sind gemäß Statistischem Analyseplan in einem Datenspezifizierungsdokument definiert (152). Die entsprechenden Angaben befinden sich in Anhang 4-H.</p> <p>Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: Finaler Datenschnitt: 23.12.2022</p>
	<p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; eCRF: elektronischer Erhebungsbogen (electronic Case report Form); HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NEC: Nicht an anderer Stelle klassifiziert (Not Elsewhere Classified); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SMQ: Standardisierte MedDRA Abfrage (standardised MedDRA Queries); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p>

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

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

Tabelle 4-108: 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
ALCYONE						
Jegliche UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE CTCAE ≥ 3	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SUE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
OCTANS						
Jegliche UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE CTCAE ≥ 3	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SUE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)	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 ALCYONE und der Studie OCTANS handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE. Diese werden anschließend nach MedDRA kodiert. Der Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Safety-Population beträgt für die Studie ALCYONE für den D-VMP-Arm 1,1 % ((350-346)/350), für den VMP-Arm 0,6 % ((356-354)/356). Für die Studie OCTANS beträgt die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Safety-Population für den D-VMP-Arm 1,37 % ((146-144)/146), für den VMP-Arm 4,05 % ((74-71)/74). 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* 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 informierte Zensierung nicht ausgeschlossen werden.

In der Studie ALCYONE haben sowohl im D-VMP-Arm als auch im VMP-Arm bereits nahezu alle Studienteilnehmer *Jegliche unerwünschten Ereignisse* erfahren (Finaler Datenschnitt: D-VMP-Arm: 97,7 %, VMP-Arm: 96,6 %). 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 zum finalen Datenschnitt im D-VMP-Arm 84,1 % und im VMP-Arm 78,2 % der Studienteilnehmer auf. Somit befinden sich lediglich jeweils ca. 20 %

der Studienteilnehmer in Bezug auf den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* unter Risiko. Eine potenziell 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 (Finaler Datenschnitt: D-VMP-Arm: 53,8 %, VMP-Arm: 33,1 %;), jedoch ist hier noch mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer unter Risiko. Eine potenziell informative Zensierung kann für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* daher nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* vor.

In der Studie OCTANS haben sowohl im D-VMP-Arm als auch im VMP-Arm bereits alle Studienteilnehmer *Jegliche unerwünschten Ereignisse* erfahren (Finaler Datenschnitt: D-VMP-Arm: 100 %, VMP-Arm: 100 %). Somit haben bereits alle Studienteilnehmer ein Ereignis erfahren und nahezu kein Studienteilnehmer ist mehr unter Risiko. Eine potenziell informierte Zensierung kann für den Endpunkt *Jegliche unerwünschten Ereignisse* also als unwahrscheinlich angesehen werden. Auch *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* weisen zum finalen Datenschnitt im D-VMP-Arm 92,4 % und im VMP-Arm 85,9 % der Studienteilnehmer auf. Somit befinden sich lediglich jeweils ca. 10 bzw. 15 % der Studienteilnehmer in Bezug auf den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* unter Risiko. Eine potenziell 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 (Finaler Datenschnitt: D-VMP-Arm: 52,1 %, VMP-Arm: 39,4 %;), jedoch ist hier noch mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer unter Risiko. Eine potenziell informative Zensierung kann für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* daher nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie OCTANS für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* vor.

In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die Studien ALCYONE und OCTANS für die Endpunkte *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* infolge der fehlenden Verblindung hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit, für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* infolge informativer Zensierung ein hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit und für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* ein niedriges Verzerrungspotenzial und eine hohe Ergebnissicherheit.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt UE 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 UE für den finalen Datenschnitt der Studien ALCYONE und OCTANS dargestellt (4.3.1.3.1.11.1). Darauf folgend werden die UE nach primärer SOC und den jeweiligen PT aufgeschlüsselt gezeigt (4.3.1.3.1.11.2). Anschließend werden die UE von besonderem Interesse präsentiert (4.3.1.3.1.11.3).

4.3.1.3.1.11.1 UE – Gesamtrate – RCT**Studie ALCYONE**

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI ^b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI ^b]	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)								
Jegliche UE								
ALCYONE	338/346 (97,7%)	0,20 [0,13; 0,26]	342/354 (96,6%)	0,26 [0,26; 0,33]	1,48 [0,60; 3,66] p=0,3881	1,01 [0,99; 1,04] p=0,3910	1,10% [-1,40%; 3,60%] p=0,3895	1,30 [1,09; 1,54] p=0,0027
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ALCYONE	291/346 (84,1%)	0,61 [0,49; 0,95]	277/354 (78,2%)	0,95 [0,72; 1,08]	1,49 [1,01; 2,19] p=0,0456	1,07 [1,00; 1,15] p=0,0451	5,90% [0,20%; 11,60%] p=0,0439	1,07 [0,90; 1,27] p=0,4586
Schwerwiegende UE								
ALCYONE	186/346 (53,8%)	35,91 [23,46; 52,27]	117/354 (33,1%)	41,13 [41,13; NA]	2,46 [1,79; 3,38] p<0,0001	1,62 [1,36; 1,93] p<0,0001	20,60% [13,60%; 27,60%] p<0,0001	1,17 [0,91; 1,50] p=0,2164
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
ALCYONE	31/346 (9,0%)	NA [NA; NA]	33/354 (9,3%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,57; 1,62] p=0,8723	0,96 [0,61; 1,53] p=0,8726	-0,30% [-4,50%; 3,80%] p=0,8722	0,48 [0,26; 0,86] p=0,0134
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
ALCYONE	46/346 (13,3%)	NA [NA; NA]	40/354 (11,3%)	45,47 [NA; NA]	1,21 [0,77; 1,92] p=0,4083	1,18 [0,80; 1,75] p=0,4084	2,00% [-2,80%; 6,80%] p=0,4075	0,81 [0,51; 1,29] p=0,3823
a: Analyse-Population: Safety-Population.								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.								
c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI ^b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI ^b]	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* im Behandlungsarm 338 Ereignisse (97,7%) und im Kontrollarm 342 Ereignisse (96,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,20 Monate im Behandlungsarm und 0,26 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,30 [1,09; 1,54]; p=0,0027).

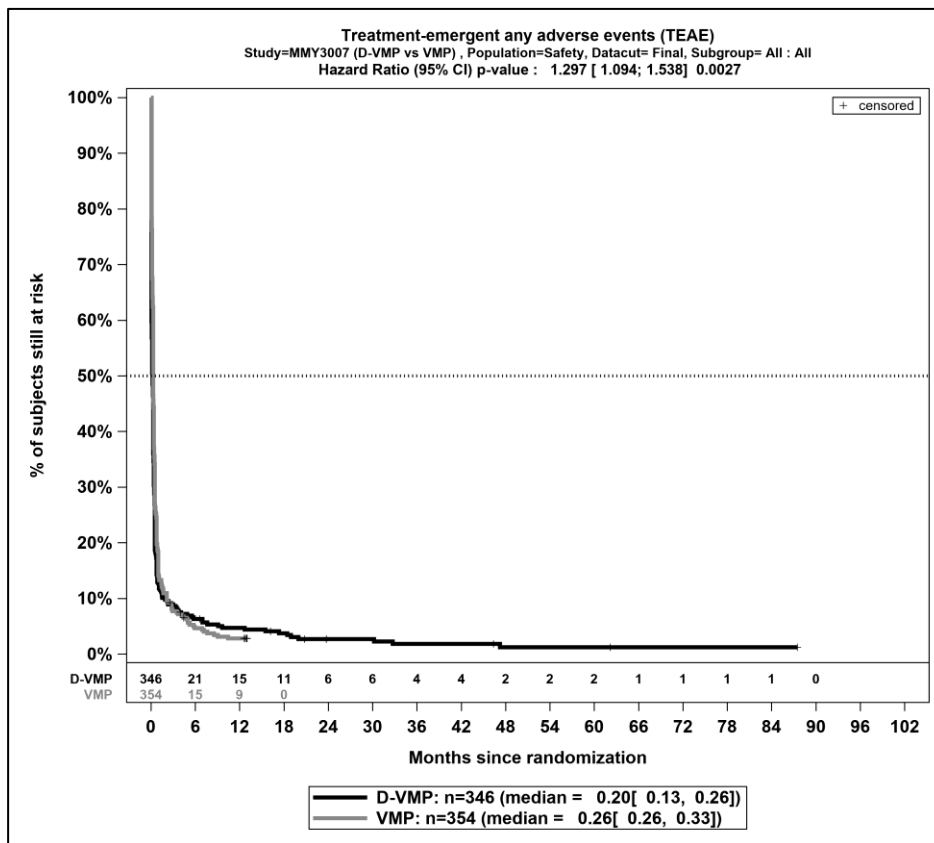
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* im Behandlungsarm 291 Ereignisse (84,1%) und im Kontrollarm 277 Ereignisse (78,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,49 [1,01; 2,19]; p=0,0456), das Relative Risiko (RR=1,07 [1,00; 1,15]; p=0,0451) und die Risikodifferenz (RD=5,90% [0,20%; 11,60%]; p=0,0439) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,61 Monate im Behandlungsarm und 0,95 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,07 [0,90; 1,27]; p=0,4586).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 186 Ereignisse (53,8%) und im Kontrollarm 117 Ereignisse (33,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,46 [1,79; 3,38]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,62 [1,36; 1,93]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=20,60% [13,60%; 27,60%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 35,91 Monate im Behandlungsarm und 41,13 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,17 [0,91; 1,50]; p=0,2164).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* im Behandlungsarm 31 Ereignisse (9,0%) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (9,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,48 [0,26; 0,86]; p=0,0134).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)* im Behandlungsarm 46 Ereignisse (13,3%) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (11,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 45,47 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,81 [0,51; 1,29]; p=0,3823).

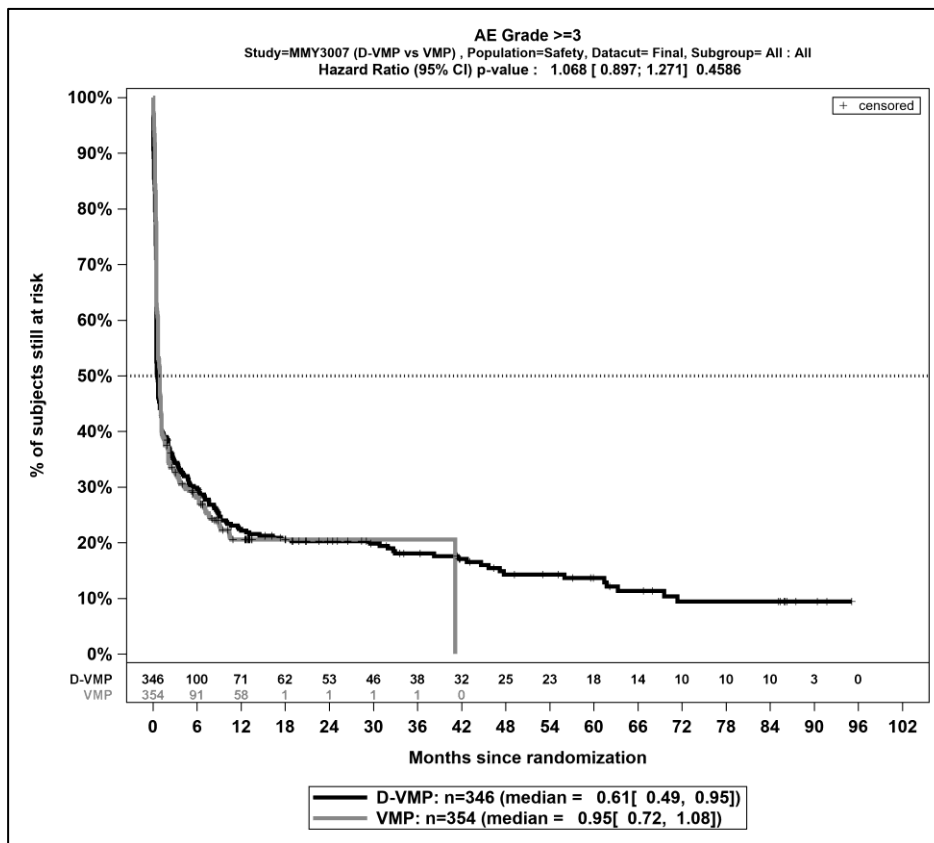
Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *UE* für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-46 bis Abbildung 4-50.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

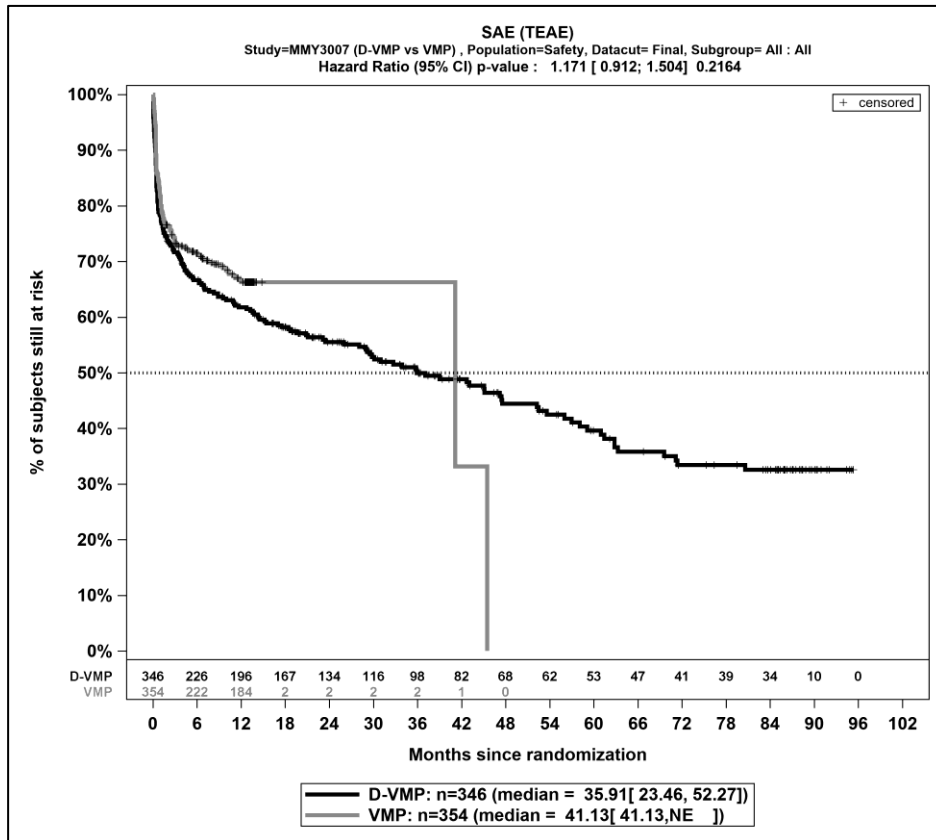
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

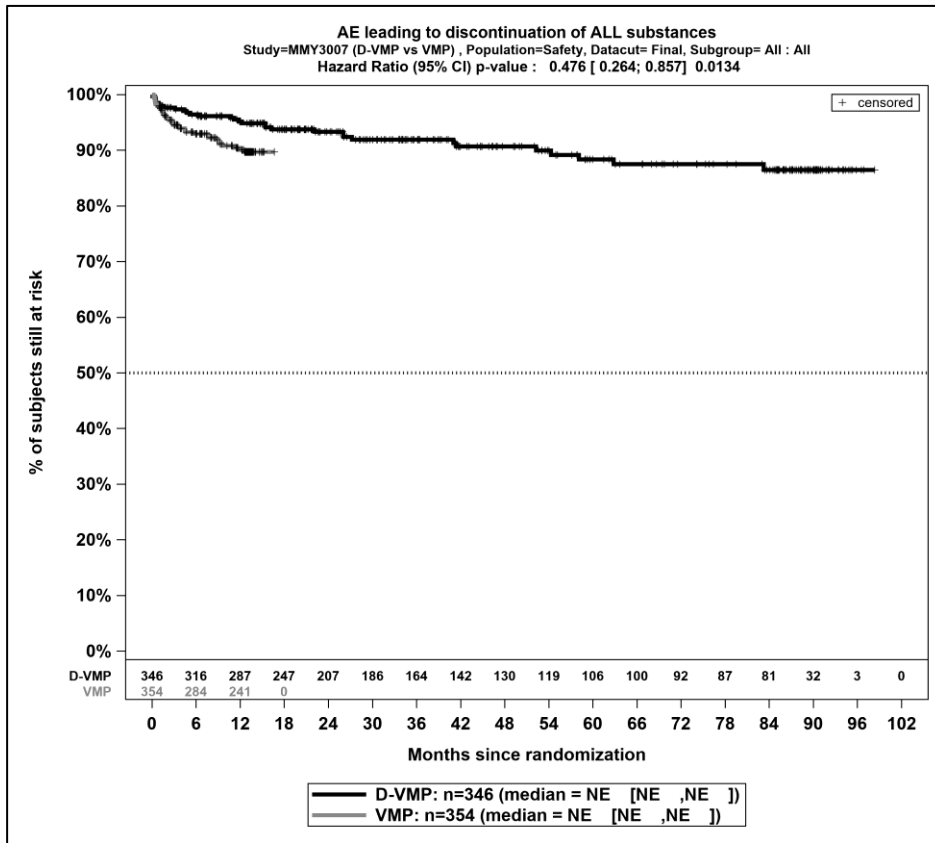
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

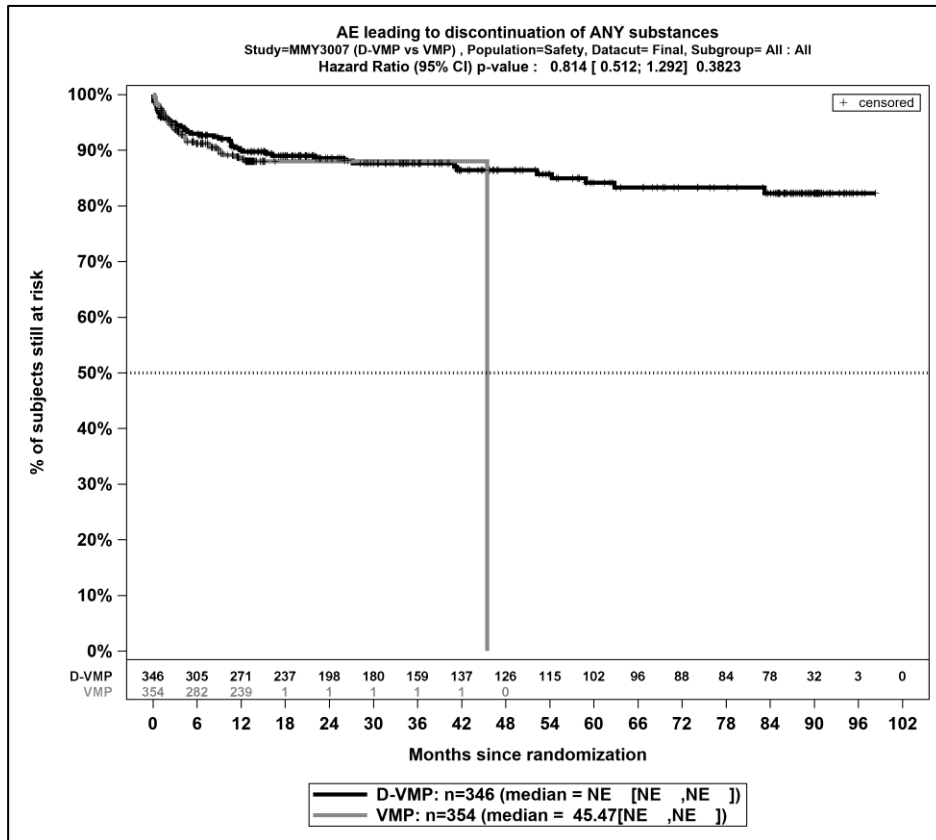
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

Studie OCTANS

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI ^b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI ^b]	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (23.12.2022)								
Jegliche UE								
OCTANS	144/144 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,07]	71/71 (100,0%)	0,16 [0,10; 0,20]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,71 [1,22; 2,40] p=0,0020
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
OCTANS	133/144 (92,4%)	0,38 [0,26; 0,46]	61/71 (85,9%)	0,66 [0,33; 0,82]	1,98 [0,79; 4,96] p=0,1364	1,07 [0,97; 1,19] p=0,1794	6,40% [-2,80%; 15,60%] p=0,1709	1,32 [0,96; 1,82] p=0,0836
Schwerwiegende UE								
OCTANS	75/144 (52,1%)	20,96 [10,64; NA]	28/71 (39,4%)	15,24 [11,79; NA]	1,68 [0,94; 2,99] p=0,0791	1,33 [0,95; 1,85] p=0,0965	12,80% [-1,20%; 26,80%] p=0,0741	1,12 [0,72; 1,75] p=0,6195
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
OCTANS	6/144 (4,2%)	NA [NA; NA]	4/71 (5,6%)	17,48 [17,48; NA]	0,71 [0,19; 2,62] p=0,6041	0,71 [0,20; 2,60] p=0,6075	-1,60% [-7,90%; 4,70%] p=0,6193	0,59 [0,16; 2,19] p=0,4329
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
OCTANS	20/144 (13,9%)	NA [NA; NA]	6/71 (8,5%)	17,48 [17,48; NA]	1,73 [0,66; 4,53] p=0,2592	1,65 [0,68; 4,01] p=0,2725	5,40% [-3,20%; 14,00%] p=0,2221	1,38 [0,55; 3,51] p=0,4953
<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) 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) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p>								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* im Behandlungsarm 144 Ereignisse (100,0%) und im Kontrollarm 71 Ereignisse (100,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,03 Monate im Behandlungsarm und 0,16 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,71 [1,22; 2,40]; p=0,0020).

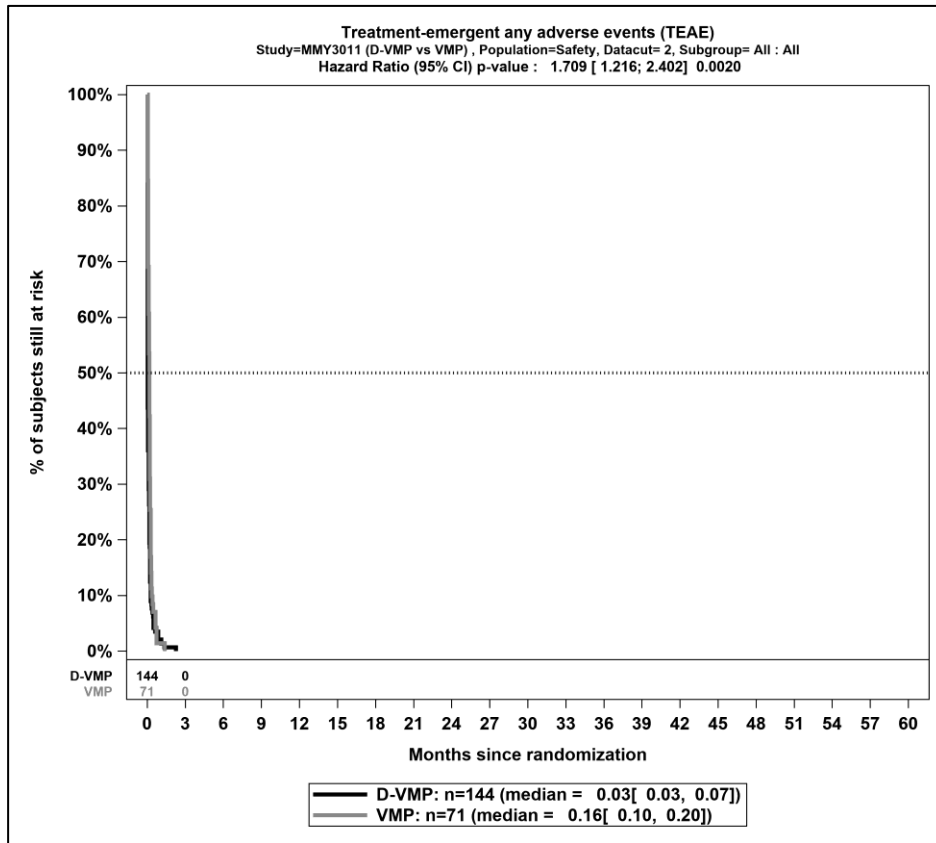
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* im Behandlungsarm 133 Ereignisse (92,4%) und im Kontrollarm 61 Ereignisse (85,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,38 Monate im Behandlungsarm und 0,66 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,32 [0,96; 1,82]; p=0,0836).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 75 Ereignisse (52,1%) und im Kontrollarm 28 Ereignisse (39,4%). 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 20,96 Monate im Behandlungsarm und 15,24 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,12 [0,72; 1,75]; p=0,6195).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (4,2%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (5,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 17,48 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,59 [0,16; 2,19]; p=0,4329).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)* im Behandlungsarm 20 Ereignisse (13,9%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (8,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 17,48 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,38 [0,55; 3,51]; p=0,4953).

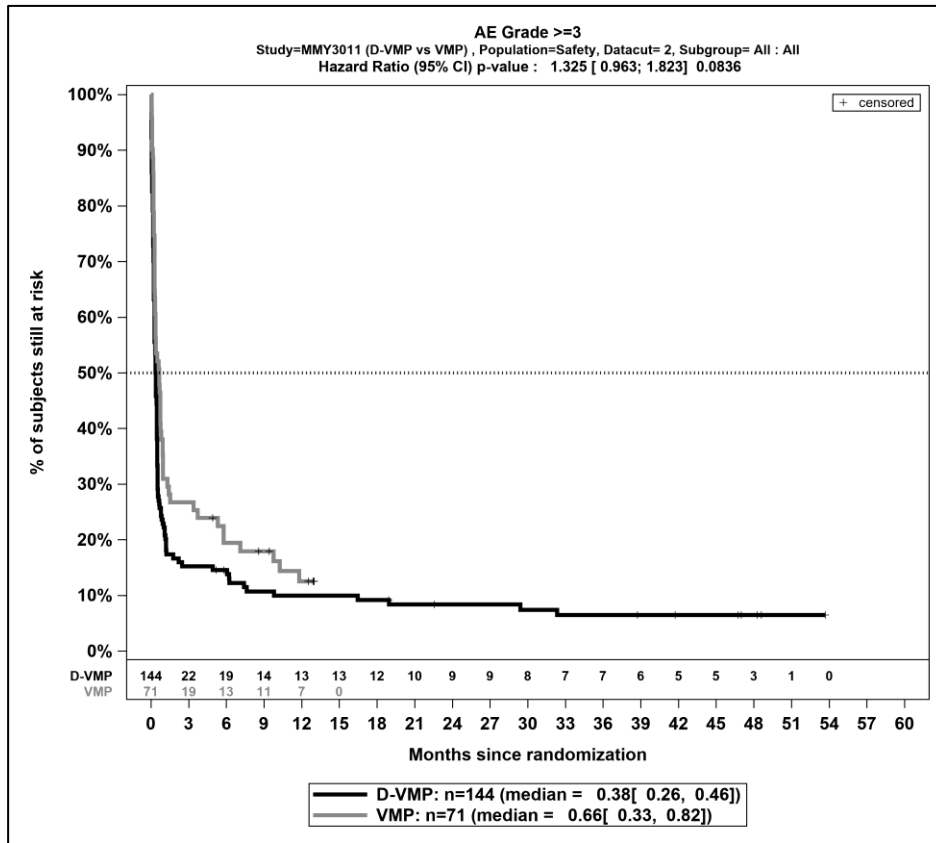
Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie OCTANS für den Endpunkt *UE* für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-51 bis Abbildung 4-55.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

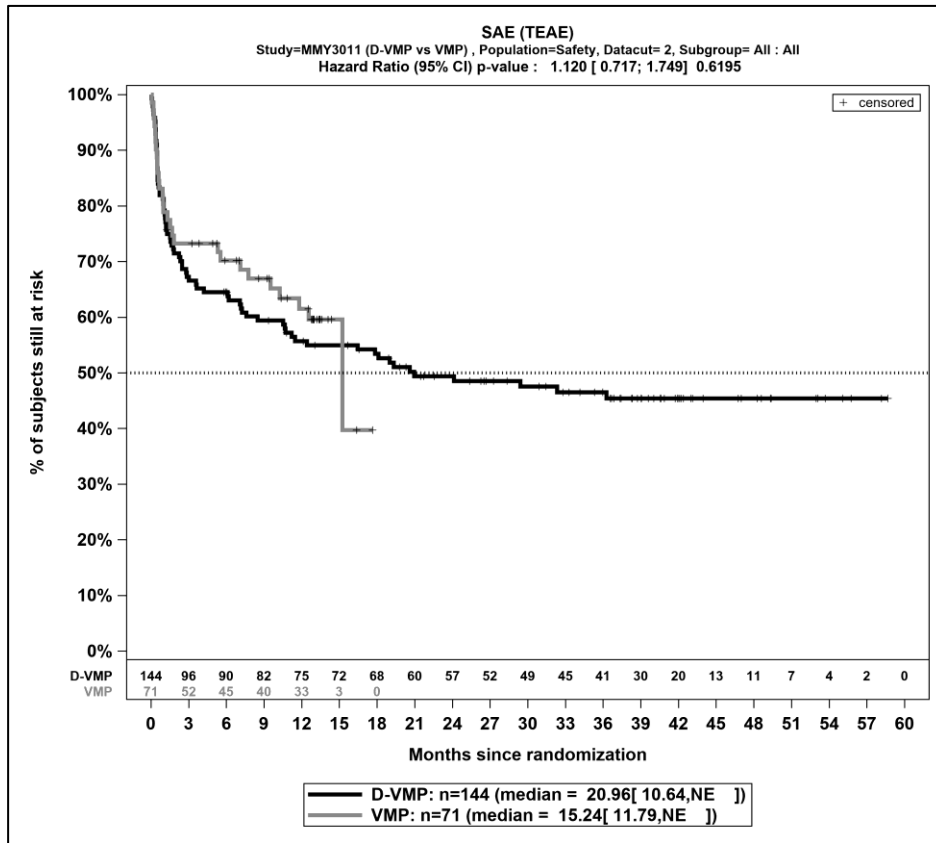
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

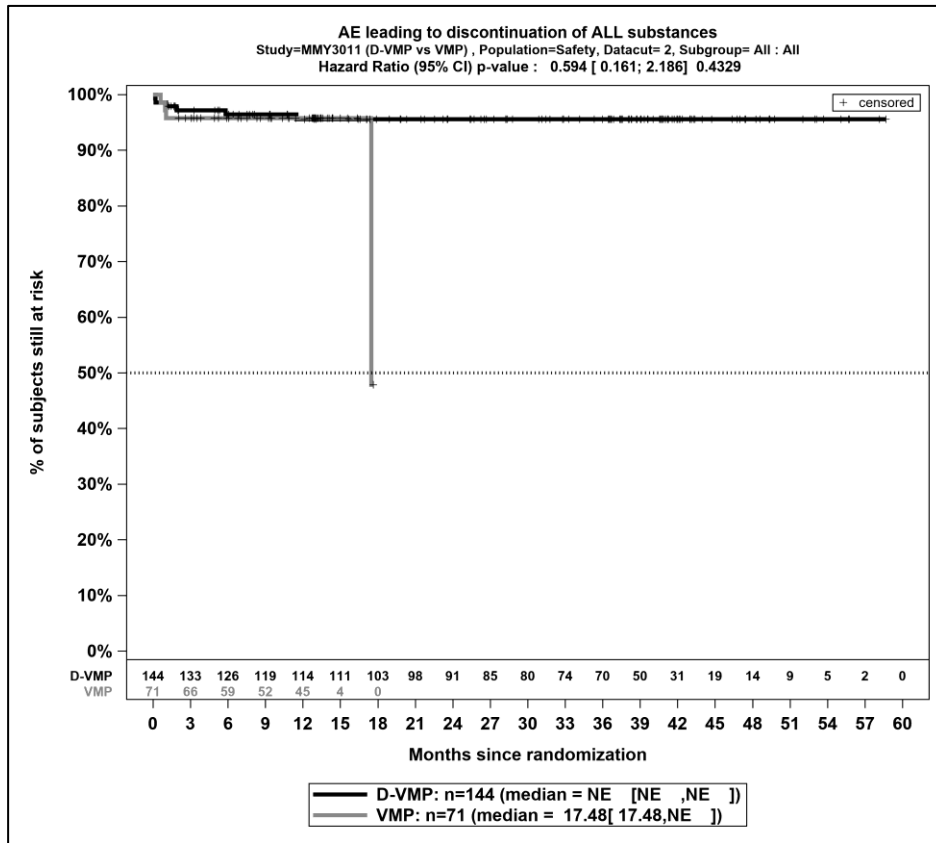
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

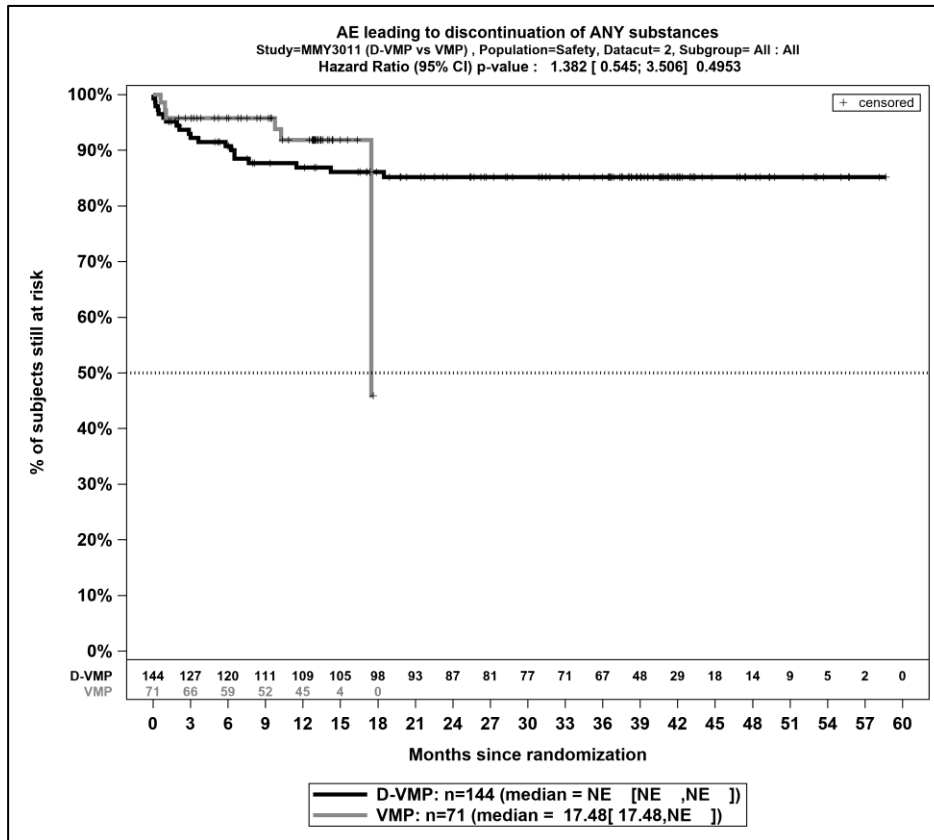
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

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.

Die Ergebnisse der Metaanalyse mit festen Effekten der Studien ALCYONE und OCTANS werden ergänzend in Anhang 4-K dargestellt.

4.3.1.3.1.11.2 UE – Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – RCT**Jegliche UE****Studie ALCYONE**

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Jegliche UE*, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

<i>Jegliche UE</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	262/346 (75,7%)	6,37 [4,76; 8,35]	171/354 (48,3%)	10,64 [8,21; NA]	3,30 [2,39; 4,56] p<0,0001	1,57 [1,39; 1,77] p<0,0001	27,40% [20,50%; 34,30%] p<0,0001	1,43 [1,17; 1,75] p=0,0005
Infektion der oberen Atemwege	107/346 (30,9%)	NA [NA; NA]	50/354 (14,1%)	41,13 [NA; NA]	2,71 [1,86; 3,94] p<0,0001	2,19 [1,62; 2,97] p<0,0001	16,80% [10,80%; 22,90%] p<0,0001	1,73 [1,22; 2,46] p=0,0021
Pneumonie	78/346 (22,5%)	NA [NA; NA]	19/354 (5,4%)	44,81 [NA; NA]	5,43 [3,17; 9,32] p<0,0001	4,19 [2,61; 6,73] p<0,0001	17,20% [12,20%; 22,10%] p<0,0001	2,58 [1,52; 4,38] p=0,0005
Bronchitis	77/346 (22,3%)	NA [NA; NA]	27/354 (7,6%)	NA [NA; NA]	3,50 [2,18; 5,62] p<0,0001	2,92 [1,93; 4,40] p<0,0001	14,60% [9,40%; 19,80%] p<0,0001	1,41 [0,86; 2,29] p=0,1697
Nasopharyngitis	50/346 (14,5%)	NA [NA; NA]	22/354 (6,2%)	NA [NA; NA]	2,57 [1,52; 4,34] p=0,0003	2,34 [1,45; 3,79] p=0,0005	8,30% [3,80%; 12,70%] p=0,0003	1,07 [0,60; 1,90] p=0,8142
Harnwegsinfektion	47/346 (13,6%)	NA [NA; NA]	13/354 (3,7%)	54,05 [NA; NA]	4,15 [2,21; 7,82] p<0,0001	3,69 [2,04; 6,68] p<0,0001	9,90% [5,80%; 14,00%] p<0,0001	1,74 [0,88; 3,42] p=0,1095

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

Jegliche UE	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
COVID-19	29/346 (8,4%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,40% [5,50%; 11,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Grippe	26/346 (7,5%)	NA [NA; NA]	12/354 (3,4%)	NA [NA; NA]	2,33 [1,15; 4,72] p=0,0157	2,23 [1,14; 4,37] p=0,0194	4,10% [0,80%; 7,50%] p=0,0156	0,49 [0,19; 1,26] p=0,1409
Atemwegsinfektion	23/346 (6,6%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	26,41 [3,43; 203,19] p<0,0001	23,32 [3,15; 172,71] p=0,0021	6,30% [3,60%; 9,00%] p<0,0001	6,41 [0,79; 52,06] p=0,0821
Herpes zoster	22/346 (6,4%)	NA [NA; NA]	13/354 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,89; 3,58] p=0,0946	1,75 [0,90; 3,43] p=0,1019	2,80% [-0,50%; 6,00%] p=0,0980	0,93 [0,43; 2,01] p=0,8456
Infektion der unteren Atemwege	18/346 (5,2%)	NA [NA; NA]	14/354 (4,0%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,65; 2,76] p=0,4221	1,32 [0,67; 2,61] p=0,4217	1,30% [-1,80%; 4,30%] p=0,4198	0,92 [0,43; 1,95] p=0,8218
Pharyngitis	15/346 (4,3%)	NA [NA; NA]	9/354 (2,5%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,76; 4,08] p=0,1831	1,73 [0,77; 3,90] p=0,1883	1,80% [-0,90%; 4,50%] p=0,1832	0,97 [0,38; 2,44] p=0,9436
Sinusitis	13/346 (3,8%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	15,54 [1,82; 132,50] p=0,0010	13,12 [1,78; 96,93] p=0,0116	3,50% [1,40%; 5,50%] p=0,0010	6,05 [0,72; 50,88] p=0,0975
Konjunktivitis	12/346 (3,5%)	NA [NA; NA]	10/354 (2,8%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,53; 2,89] p=0,6288	1,22 [0,54; 2,77] p=0,6294	0,60% [-2,00%; 3,20%] p=0,6302	0,48 [0,17; 1,34] p=0,1614
Gastroenteritis	12/346 (3,5%)	NA [NA; NA]	3/354 (0,8%)	NA [NA; NA]	4,18 [1,17; 14,97] p=0,0175	4,05 [1,16; 14,15] p=0,0286	2,60% [0,50%; 4,80%] p=0,0175	1,62 [0,39; 6,74] p=0,5092
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	258/346 (74,6%)	0,49 [0,49; 0,72]	269/354 (76,0%)	0,72 [0,49; 0,95]	0,93 [0,66; 1,31] p=0,6617	0,98 [0,90; 1,07] p=0,6621	-1,40% [-7,80%; 4,90%] p=0,6618	1,00 [0,84; 1,20] p=0,9893

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

Jegliche UE	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Neutropenie	175/346 (50,6%)	10,38 [5,55; NA]	186/354 (52,5%)	6,24 [3,52; 11,76]	0,93 [0,69; 1,25] p=0,6143	0,96 [0,83; 1,11] p=0,6146	-1,90% [-9,30%; 5,50%] p=0,6142	0,91 [0,74; 1,13] p=0,3914
Thrombozytopenie	173/346 (50,0%)	19,84 [4,99; NA]	190/354 (53,7%)	7,66 [2,10; 11,20]	0,87 [0,64; 1,17] p=0,3468	0,93 [0,81; 1,08] p=0,3489	-3,50% [-10,90%; 3,80%] p=0,3482	0,87 [0,70; 1,08] p=0,2112
Anämie	112/346 (32,4%)	NA [NA; NA]	131/354 (37,0%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,59; 1,11] p=0,1962	0,88 [0,71; 1,07] p=0,1970	-4,60% [-11,70%; 2,40%] p=0,1951	0,69 [0,53; 0,90] p=0,0056
Leukopenie	47/346 (13,6%)	NA [NA; NA]	53/354 (15,0%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,58; 1,38] p=0,6168	0,91 [0,64; 1,30] p=0,6145	-1,30% [-6,40%; 3,80%] p=0,6141	0,86 [0,58; 1,28] p=0,4681
Lymphopenie	39/346 (11,3%)	NA [NA; NA]	36/354 (10,2%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,70; 1,87] p=0,5936	1,12 [0,74; 1,71] p=0,5921	1,20% [-3,30%; 5,70%] p=0,5915	1,07 [0,67; 1,70] p=0,7718
Eisenmangelanämie	10/346 (2,9%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	10,38 [1,32; 81,31] p=0,0060	10,15 [1,29; 79,69] p=0,0275	2,60% [0,70%; 4,40%] p=0,0060	0,96 [0,06; 15,45] p=0,9799
Febrile Neutropenie	6/346 (1,7%)	NA [NA; NA]	10/354 (2,8%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,22; 1,69] p=0,3397	0,61 [0,22; 1,70] p=0,3472	-1,10% [-3,30%; 1,10%] p=0,3383	0,49 [0,17; 1,43] p=0,1891
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	216/346 (62,4%)	5,52 [2,17; 10,19]	184/354 (52,0%)	9,00 [4,76; NA]	1,58 [1,16; 2,15] p=0,0037	1,21 [1,06; 1,37] p=0,0037	10,70% [3,60%; 17,80%] p=0,0033	1,16 [0,94; 1,42] p=0,1633
Fieber	89/346 (25,7%)	NA [NA; NA]	74/354 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,93; 1,87] p=0,1269	1,23 [0,94; 1,62] p=0,1276	4,90% [-1,40%; 11,10%] p=0,1261	1,14 [0,83; 1,56] p=0,4312
Ödem peripher	68/346 (19,7%)	NA [NA; NA]	39/354 (11,0%)	NA [NA; NA]	1,98 [1,29; 3,03] p=0,0014	1,79 [1,24; 2,58] p=0,0018	8,70% [3,40%; 14,00%] p=0,0013	1,62 [1,08; 2,42] p=0,0195
Ermüdung	61/346 (17,6%)	NA [NA; NA]	51/354 (14,4%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,85; 1,91] p=0,2317	1,23 [0,87; 1,73] p=0,2359	3,30% [-2,20%; 8,80%] p=0,2351	0,89 [0,60; 1,32] p=0,5589

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

Jegliche UE	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Asthenie	51/346 (14,7%)	NA [NA; NA]	43/354 (12,1%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,81; 1,96] p=0,3116	1,21 [0,83; 1,76] p=0,3130	2,60% [-2,40%; 7,60%] p=0,3115	0,88 [0,56; 1,35] p=0,5493
Schüttelfrost	28/346 (8,1%)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7%)	NA [NA; NA]	5,12 [2,09; 12,57] p<0,0001	4,76 [2,00; 11,33] p=0,0004	6,40% [3,20%; 9,60%] p<0,0001	4,51 [1,84; 11,04] p=0,0010
Grippeähnliche Erkrankung	18/346 (5,2%)	NA [NA; NA]	5/354 (1,4%)	NA [NA; NA]	3,98 [1,45; 10,98] p=0,0043	3,72 [1,41; 9,80] p=0,0080	3,80% [1,20%; 6,50%] p=0,0043	2,17 [0,75; 6,25] p=0,1510
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	14/346 (4,0%)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7%)	NA [NA; NA]	2,42 [0,92; 6,39] p=0,0647	2,36 [0,92; 6,06] p=0,0733	2,30% [-0,10%; 4,80%] p=0,0649	1,65 [0,60; 4,55] p=0,3316
Erythem an der Injektionsstelle	12/346 (3,5%)	NA [NA; NA]	28/354 (7,9%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,20; 0,82] p=0,0116	0,45 [0,24; 0,85] p=0,0140	-4,30% [-7,60%; -1,00%] p=0,0104	0,42 [0,21; 0,82] p=0,0120
Periphere Schwellung	12/346 (3,5%)	NA [NA; NA]	9/354 (2,5%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,57; 3,34] p=0,4729	1,36 [0,59; 3,16] p=0,4745	0,90% [-1,60%; 3,40%] p=0,4736	0,97 [0,38; 2,44] p=0,9438
Unwohlsein	9/346 (2,6%)	NA [NA; NA]	10/354 (2,8%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,38; 2,39] p=0,9230	0,96 [0,39; 2,33] p=0,9232	-0,10% [-2,50%; 2,30%] p=0,9230	0,74 [0,28; 1,96] p=0,5472
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	198/346 (57,2%)	6,90 [3,02; 14,52]	192/354 (54,2%)	4,96 [2,92; 10,64]	1,14 [0,84; 1,55] p=0,3880	1,06 [0,93; 1,21] p=0,3874	3,20% [-4,00%; 10,40%] p=0,3870	0,98 [0,80; 1,20] p=0,8161
Diarrhö	101/346 (29,2%)	NA [NA; NA]	87/354 (24,6%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,91; 1,79] p=0,1515	1,20 [0,94; 1,52] p=0,1533	4,80% [-1,80%; 11,30%] p=0,1517	0,93 [0,69; 1,26] p=0,6379
Übelkeit	76/346 (22,0%)	NA [NA; NA]	76/354 (21,5%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,72; 1,48] p=0,8711	1,02 [0,78; 1,35] p=0,8708	0,50% [-5,50%; 6,50%] p=0,8709	0,95 [0,68; 1,31] p=0,7388
Obstipation	64/346 (18,5%)	NA [NA; NA]	65/354 (18,4%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,69; 1,49] p=0,9405	1,01 [0,74; 1,38] p=0,9407	0,20% [-5,50%; 5,90%] p=0,9407	0,96 [0,68; 1,36] p=0,8304

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

Jegliche UE	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erbrechen	62/346 (17,9%)	NA [NA; NA]	55/354 (15,5%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,80; 1,77] p=0,3954	1,15 [0,83; 1,61] p=0,3969	2,40% [-3,10%; 7,90%] p=0,3964	1,08 [0,75; 1,57] p=0,6663
Abdominalschmerz	27/346 (7,8%)	NA [NA; NA]	25/354 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,64; 1,98] p=0,6928	1,11 [0,66; 1,87] p=0,6930	0,80% [-3,10%; 4,70%] p=0,6931	0,70 [0,38; 1,28] p=0,2465
Dyspepsie	22/346 (6,4%)	NA [NA; NA]	12/354 (3,4%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,96; 4,13] p=0,0593	1,91 [0,96; 3,81] p=0,0647	3,00% [-0,10%; 6,20%] p=0,0592	1,41 [0,67; 2,95] p=0,3636
Schmerzen Oberbauch	21/346 (6,1%)	NA [NA; NA]	14/354 (4,0%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,79; 3,12] p=0,1996	1,54 [0,79; 2,98] p=0,2035	2,10% [-1,10%; 5,40%] p=0,2001	1,03 [0,50; 2,13] p=0,9296
Abdominale Beschwerden	14/346 (4,0%)	NA [NA; NA]	5/354 (1,4%)	NA [NA; NA]	3,02 [1,05; 8,64] p=0,0280	2,98 [1,05; 8,44] p=0,0392	2,70% [0,30%; 5,10%] p=0,0292	2,47 [0,87; 7,01] p=0,0902
Stomatitis	10/346 (2,9%)	NA [NA; NA]	10/354 (2,8%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,43; 2,65] p=0,8876	1,06 [0,45; 2,51] p=0,8875	0,20% [-2,20%; 2,60%] p=0,8871	0,47 [0,16; 1,39] p=0,1719
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	185/346 (53,5%)	16,16 [6,41; 38,11]	181/354 (51,1%)	5,88 [4,17; 12,71]	1,10 [0,82; 1,49] p=0,5165	1,05 [0,91; 1,21] p=0,5156	2,40% [-4,90%; 9,80%] p=0,5157	0,84 [0,68; 1,05] p=0,1268
Periphere sensorische Neuropathie	100/346 (28,9%)	NA [NA; NA]	122/354 (34,5%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,56; 1,06] p=0,1119	0,84 [0,67; 1,04] p=0,1132	-5,60% [-12,40%; 1,30%] p=0,1108	0,72 [0,55; 0,95] p=0,0191
Kopfschmerz	35/346 (10,1%)	NA [NA; NA]	14/354 (4,0%)	NA [NA; NA]	2,81 [1,48; 5,34] p=0,0012	2,57 [1,42; 4,66] p=0,0019	6,20% [2,50%; 10,00%] p=0,0011	1,62 [0,83; 3,16] p=0,1540
Schwindelgefühl	33/346 (9,5%)	NA [NA; NA]	22/354 (6,2%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,90; 2,80] p=0,1048	1,52 [0,91; 2,54] p=0,1073	3,30% [-0,70%; 7,20%] p=0,1050	0,88 [0,48; 1,62] p=0,6823
Neuralgie	27/346 (7,8%)	NA [NA; NA]	16/354 (4,5%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,96; 3,44] p=0,0652	1,75 [0,96; 3,19] p=0,0690	3,40% [-0,20%; 6,90%] p=0,0648	1,60 [0,85; 3,01] p=0,1410

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

Jegliche UE	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Parästhesie	24/346 (6,9%)	NA [NA; NA]	19/354 (5,4%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,71; 2,48] p=0,3650	1,30 [0,73; 2,33] p=0,3677	1,60% [-1,90%; 5,20%] p=0,3672	0,76 [0,39; 1,50] p=0,4335
Synkope	12/346 (3,5%)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6%)	NA [NA; NA]	6,41 [1,42; 28,87] p=0,0059	6,21 [1,40; 27,52] p=0,0163	2,90% [0,80%; 5,00%] p=0,0059	4,22 [0,91; 19,55] p=0,0660
Tremor	10/346 (2,9%)	NA [NA; NA]	5/354 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,08 [0,70; 6,14] p=0,1778	2,03 [0,71; 5,81] p=0,1859	1,50% [-0,70%; 3,60%] p=0,1789	1,75 [0,58; 5,26] p=0,3191
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
Gesamte SOC	169/346 (48,8%)	33,61 [18,20; 57,30]	116/354 (32,8%)	NA [NA; NA]	1,97 [1,44; 2,68] p<0,0001	1,49 [1,24; 1,78] p<0,0001	15,90% [8,80%; 23,10%] p<0,0001	1,05 [0,81; 1,35] p=0,7158
Rückenschmerzen	73/346 (21,1%)	NA [NA; NA]	42/354 (11,9%)	NA [NA; NA]	2,00 [1,32; 3,04] p=0,0010	1,77 [1,25; 2,51] p=0,0012	9,20% [3,80%; 14,60%] p=0,0009	1,00 [0,66; 1,53] p=0,9951
Arthralgie	50/346 (14,5%)	NA [NA; NA]	22/354 (6,2%)	NA [NA; NA]	2,56 [1,51; 4,33] p=0,0003	2,30 [1,43; 3,69] p=0,0006	8,10% [3,70%; 12,60%] p=0,0003	0,90 [0,49; 1,63] p=0,7177
Schmerz in einer Extremität	40/346 (11,6%)	NA [NA; NA]	22/354 (6,2%)	NA [NA; NA]	1,99 [1,15; 3,45] p=0,0127	1,85 [1,13; 3,03] p=0,0147	5,30% [1,10%; 9,50%] p=0,0127	1,07 [0,61; 1,90] p=0,8122
Knochenschmerzen	28/346 (8,1%)	NA [NA; NA]	9/354 (2,5%)	NA [NA; NA]	3,33 [1,55; 7,15] p=0,0011	3,18 [1,51; 6,70] p=0,0023	5,50% [2,20%; 8,80%] p=0,0011	2,03 [0,92; 4,51] p=0,0809
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	22/346 (6,4%)	NA [NA; NA]	10/354 (2,8%)	NA [NA; NA]	2,31 [1,08; 4,96] p=0,0271	2,22 [1,07; 4,59] p=0,0318	3,50% [0,40%; 6,60%] p=0,0273	0,79 [0,32; 1,95] p=0,6139
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	18/346 (5,2%)	NA [NA; NA]	11/354 (3,1%)	NA [NA; NA]	1,72 [0,79; 3,74] p=0,1680	1,66 [0,80; 3,41] p=0,1720	2,10% [-0,90%; 5,00%] p=0,1676	0,66 [0,27; 1,65] p=0,3791
Myalgie	18/346 (5,2%)	NA [NA; NA]	5/354 (1,4%)	NA [NA; NA]	3,92 [1,43; 10,72] p=0,0044	3,73 [1,40; 9,99] p=0,0087	3,80% [1,20%; 6,40%] p=0,0046	2,21 [0,77; 6,33] p=0,1412

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

Jegliche UE	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nackenschmerzen	15/346 (4,3%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	17,35 [2,19; 137,62] p=0,0003	15,53 [2,08; 116,10] p=0,0075	4,10% [1,90%; 6,30%] p=0,0003	5,41 [0,65; 45,16] p=0,1188
Wirbelsäulenschmerz	12/346 (3,5%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	12,57 [1,60; 98,93] p=0,0019	12,57 [1,58; 100,22] p=0,0168	3,20% [1,20%; 5,20%] p=0,0019	3,53 [0,39; 31,66] p=0,2593
Muskelspasmen	12/346 (3,5%)	NA [NA; NA]	9/354 (2,5%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,58; 3,36] p=0,4643	1,38 [0,59; 3,22] p=0,4633	0,90% [-1,60%; 3,50%] p=0,4614	0,42 [0,13; 1,38] p=0,1530
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	154/346 (44,5%)	47,77 [31,08; NA]	74/354 (20,9%)	NA [NA; NA]	3,09 [2,21; 4,32] p<0,0001	2,14 [1,70; 2,71] p<0,0001	23,80% [17,10%; 30,50%] p<0,0001	1,94 [1,45; 2,60] p<0,0001
Husten	71/346 (20,5%)	NA [NA; NA]	27/354 (7,6%)	NA [NA; NA]	3,07 [1,93; 4,89] p<0,0001	2,70 [1,77; 4,12] p<0,0001	12,90% [7,80%; 18,00%] p<0,0001	1,78 [1,11; 2,86] p=0,0174
Dyspnoe	48/346 (13,9%)	NA [NA; NA]	16/354 (4,5%)	NA [NA; NA]	3,47 [1,92; 6,28] p<0,0001	3,06 [1,78; 5,27] p<0,0001	9,30% [5,10%; 13,50%] p<0,0001	2,63 [1,47; 4,71] p=0,0012
Schmerzen im Oropharynx	14/346 (4,0%)	NA [NA; NA]	5/354 (1,4%)	NA [14,52; NA]	2,92 [1,04; 8,17] p=0,0337	2,84 [1,04; 7,77] p=0,0421	2,60% [0,20%; 5,00%] p=0,0335	2,09 [0,73; 6,03] p=0,1708
Bronchospasmus	13/346 (3,8%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	14,06 [1,82; 108,39] p=0,0010	13,33 [1,75; 101,29] p=0,0123	3,50% [1,40%; 5,60%] p=0,0010	9,95 [1,26; 78,38] p=0,0292
Husten mit Auswurf	12/346 (3,5%)	NA [NA; NA]	5/354 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,46 [0,86; 7,05] p=0,0831	2,42 [0,85; 6,87] p=0,0959	2,00% [-0,30%; 4,30%] p=0,0841	0,55 [0,13; 2,31] p=0,4176
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								

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

Jegliche UE	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Gesamte SOC	142/346 (41,0%)	72,97 [52,66; NA]	125/354 (35,3%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,94; 1,75] p=0,1130	1,16 [0,96; 1,40] p=0,1123	5,80% [-1,30%; 12,90%] p=0,1112	0,99 [0,77; 1,27] p=0,9257
Appetit vermindert	42/346 (12,1%)	NA [NA; NA]	46/354 (13,0%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,59; 1,49] p=0,7750	0,95 [0,65; 1,38] p=0,7736	-0,70% [-5,40%; 4,00%] p=0,7735	0,87 [0,57; 1,34] p=0,5358
Hyperglykämie	26/346 (7,5%)	NA [NA; NA]	13/354 (3,7%)	NA [NA; NA]	2,13 [1,08; 4,20] p=0,0254	2,05 [1,07; 3,92] p=0,0297	3,90% [0,50%; 7,30%] p=0,0262	1,59 [0,79; 3,18] p=0,1919
Hypokaliämie	26/346 (7,5%)	NA [NA; NA]	17/354 (4,8%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,86; 2,99] p=0,1341	1,56 [0,86; 2,83] p=0,1409	2,70% [-0,90%; 6,30%] p=0,1382	1,08 [0,56; 2,08] p=0,8261
Hypokalzämie	23/346 (6,6%)	NA [NA; NA]	18/354 (5,1%)	NA [14,95; NA]	1,33 [0,70; 2,52] p=0,3751	1,31 [0,72; 2,39] p=0,3797	1,60% [-1,90%; 5,00%] p=0,3774	1,09 [0,57; 2,07] p=0,7937
Hyperkaliämie	16/346 (4,6%)	NA [NA; NA]	8/354 (2,3%)	NA [NA; NA]	2,06 [0,87; 4,87] p=0,0936	2,01 [0,87; 4,62] p=0,1008	2,30% [-0,40%; 5,00%] p=0,0940	1,18 [0,47; 2,98] p=0,7311
Hyperurikämie	14/346 (4,0%)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7%)	NA [NA; NA]	2,44 [0,91; 6,50] p=0,0683	2,33 [0,91; 5,93] p=0,0766	2,30% [-0,20%; 4,70%] p=0,0673	2,07 [0,79; 5,45] p=0,1409
Hypoalbuminämie	12/346 (3,5%)	NA [NA; NA]	5/354 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,43 [0,85; 6,93] p=0,0866	2,40 [0,85; 6,76] p=0,0987	2,00% [-0,30%; 4,30%] p=0,0877	1,83 [0,62; 5,38] p=0,2722
Hyponatriämie	12/346 (3,5%)	NA [NA; NA]	10/354 (2,8%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,52; 2,87] p=0,6445	1,22 [0,53; 2,81] p=0,6480	0,60% [-2,00%; 3,20%] p=0,6459	1,19 [0,52; 2,77] p=0,6801
Dehydration	11/346 (3,2%)	NA [NA; NA]	12/354 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,41; 2,15] p=0,8875	0,94 [0,42; 2,11] p=0,8874	-0,20% [-2,90%; 2,50%] p=0,8877	0,82 [0,35; 1,90] p=0,6431
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	104/346 (30,1%)	NA [NA; NA]	53/354 (15,0%)	NA [NA; NA]	2,48 [1,70; 3,61] p<0,0001	2,00 [1,49; 2,69] p<0,0001	15,00% [9,00%; 21,10%] p<0,0001	1,57 [1,11; 2,23] p=0,0116

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

Jegliche UE	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Hypertonie	52/346 (15,0%)	NA [NA; NA]	11/354 (3,1%)	NA [NA; NA]	5,56 [2,84; 10,88] p<0,0001	4,81 [2,56; 9,05] p<0,0001	11,90% [7,70%; 16,00%] p<0,0001	3,27 [1,66; 6,47] p=0,0007
Hypotonie	33/346 (9,5%)	NA [NA; NA]	24/354 (6,8%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,84; 2,54] p=0,1763	1,41 [0,85; 2,34] p=0,1779	2,80% [-1,20%; 6,80%] p=0,1752	1,32 [0,78; 2,26] p=0,3059
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	103/346 (29,8%)	NA [NA; NA]	97/354 (27,4%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,81; 1,59] p=0,4501	1,09 [0,87; 1,38] p=0,4514	2,50% [-4,00%; 9,10%] p=0,4501	0,78 [0,58; 1,05] p=0,1004
Ausschlag	40/346 (11,6%)	NA [NA; NA]	49/354 (13,8%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,53; 1,28] p=0,3842	0,84 [0,57; 1,25] p=0,3853	-2,20% [-7,10%; 2,70%] p=0,3826	0,63 [0,40; 0,98] p=0,0407
Pruritus	28/346 (8,1%)	NA [NA; NA]	11/354 (3,1%)	NA [NA; NA]	2,73 [1,34; 5,57] p=0,0035	2,65 [1,33; 5,29] p=0,0058	5,10% [1,60%; 8,50%] p=0,0038	1,83 [0,88; 3,81] p=0,1040
Untersuchungen								
Gesamte SOC	84/346 (24,3%)	NA [NA; NA]	75/354 (21,2%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,83; 1,70] p=0,3329	1,15 [0,87; 1,51] p=0,3377	3,10% [-3,20%; 9,30%] p=0,3355	0,76 [0,54; 1,07] p=0,1220
Alaninaminotransferase erhöht	23/346 (6,6%)	NA [NA; NA]	18/354 (5,1%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,71; 2,54] p=0,3707	1,31 [0,72; 2,38] p=0,3700	1,60% [-1,90%; 5,10%] p=0,3690	0,77 [0,38; 1,55] p=0,4661
Aspartataminotransferase erhöht	19/346 (5,5%)	NA [NA; NA]	15/354 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,66; 2,69] p=0,4197	1,31 [0,68; 2,53] p=0,4192	1,30% [-1,90%; 4,50%] p=0,4179	0,82 [0,39; 1,76] p=0,6161
Kreatinin im Blut erhöht	15/346 (4,3%)	NA [NA; NA]	18/354 (5,1%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,42; 1,72] p=0,6562	0,86 [0,44; 1,68] p=0,6568	-0,70% [-3,90%; 2,40%] p=0,6554	0,43 [0,19; 0,99] p=0,0472
Gewicht erniedrigt	14/346 (4,0%)	NA [NA; NA]	13/354 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,52; 2,43] p=0,7775	1,11 [0,53; 2,33] p=0,7779	0,40% [-2,40%; 3,20%] p=0,7773	0,89 [0,41; 1,97] p=0,7813

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

Jegliche UE	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	13/346 (3,8%)	NA [NA; NA]	8/354 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,69; 4,11] p=0,2516	1,66 [0,69; 3,97] p=0,2567	1,50% [-1,00%; 4,00%] p=0,2510	1,15 [0,44; 2,98] p=0,7737
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	9/346 (2,6%)	NA [NA; NA]	10/354 (2,8%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,37; 2,31] p=0,8634	0,93 [0,38; 2,25] p=0,8631	-0,20% [-2,60%; 2,20%] p=0,8629	0,81 [0,32; 2,06] p=0,6566
C-reaktives Protein erhöht	6/346 (1,7%)	NA [NA; NA]	10/354 (2,8%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,21; 1,68] p=0,3246	0,61 [0,23; 1,64] p=0,3273	-1,10% [-3,30%; 1,10%] p=0,3189	0,39 [0,12; 1,26] p=0,1161
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	78/346 (22,5%)	NA [NA; NA]	38/354 (10,7%)	NA [NA; NA]	2,49 [1,62; 3,81] p<0,0001	2,11 [1,48; 3,00] p<0,0001	11,90% [6,50%; 17,30%] p<0,0001	1,20 [0,78; 1,84] p=0,4137
Kontusion	15/346 (4,3%)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6%)	NA [NA; NA]	7,88 [1,81; 34,40] p=0,0012	7,55 [1,75; 32,57] p=0,0067	3,70% [1,50%; 6,00%] p=0,0013	2,06 [0,40; 10,50] p=0,3847
Sturz	14/346 (4,0%)	NA [NA; NA]	8/354 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,85 [0,76; 4,47] p=0,1668	1,82 [0,77; 4,31] p=0,1738	1,80% [-0,80%; 4,40%] p=0,1672	1,08 [0,41; 2,80] p=0,8778
Wirbelsäulenkompressionsfraktur	10/346 (2,9%)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6%)	NA [NA; NA]	5,09 [1,13; 23,03] p=0,0187	5,06 [1,12; 22,82] p=0,0349	2,30% [0,40%; 4,30%] p=0,0190	3,86 [0,81; 18,31] p=0,0891
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	74/346 (21,4%)	NA [NA; NA]	40/354 (11,3%)	NA [NA; NA]	2,08 [1,38; 3,15] p=0,0004	1,88 [1,31; 2,68] p=0,0005	10,00% [4,50%; 15,50%] p=0,0004	1,11 [0,73; 1,70] p=0,6258
Vorhofflimmern	25/346 (7,2%)	NA [NA; NA]	7/354 (2,0%)	NA [NA; NA]	3,85 [1,61; 9,19] p=0,0010	3,58 [1,58; 8,12] p=0,0023	5,20% [2,10%; 8,20%] p=0,0010	2,27 [0,94; 5,47] p=0,0688
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	72/346 (20,8%)	NA [NA; NA]	61/354 (17,2%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,87; 1,88] p=0,2044	1,22 [0,90; 1,65] p=0,2067	3,70% [-2,00%; 9,40%] p=0,2049	0,91 [0,63; 1,30] p=0,5928

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

Jegliche UE	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schlaflosigkeit	33/346 (9,5%)	NA [NA; NA]	32/354 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,64; 1,86] p=0,7417	1,08 [0,69; 1,69] p=0,7408	0,70% [-3,40%; 4,80%] p=0,7403	0,80 [0,47; 1,35] p=0,3993
Depression	13/346 (3,8%)	NA [NA; NA]	16/354 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,39; 1,73] p=0,6004	0,83 [0,40; 1,69] p=0,6021	-0,80% [-3,70%; 2,20%] p=0,6008	0,60 [0,27; 1,33] p=0,2121
Angst	10/346 (2,9%)	NA [NA; NA]	8/354 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,50; 3,35] p=0,5930	1,28 [0,51; 3,21] p=0,5924	0,60% [-1,70%; 3,00%] p=0,5910	0,59 [0,19; 1,82] p=0,3607
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	56/346 (16,2%)	NA [NA; NA]	29/354 (8,2%)	15,28 [15,28; NA]	2,19 [1,36; 3,53] p=0,0011	1,98 [1,30; 3,02] p=0,0015	8,00% [3,20%; 12,80%] p=0,0011	1,23 [0,75; 2,01] p=0,4159
Katarakt	17/346 (4,9%)	NA [NA; NA]	4/354 (1,1%)	NA [NA; NA]	4,67 [1,55; 14,10] p=0,0029	4,50 [1,51; 13,44] p=0,0071	3,80% [1,30%; 6,40%] p=0,0029	1,48 [0,42; 5,21] p=0,5419
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	56/346 (16,2%)	NA [NA; NA]	39/354 (11,0%)	NA [NA; NA]	1,56 [1,00; 2,43] p=0,0479	1,46 [1,00; 2,13] p=0,0488	5,10% [0,10%; 10,10%] p=0,0468	0,95 [0,61; 1,49] p=0,8242
Dysurie	13/346 (3,8%)	NA [NA; NA]	3/354 (0,8%)	NA [NA; NA]	4,57 [1,29; 16,15] p=0,0102	4,41 [1,27; 15,31] p=0,0194	2,90% [0,70%; 5,10%] p=0,0103	2,85 [0,77; 10,54] p=0,1166
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	37/346 (10,7%)	NA [NA; NA]	13/354 (3,7%)	45,47 [NA; NA]	3,18 [1,66; 6,12] p=0,0003	2,90 [1,58; 5,35] p=0,0006	7,00% [3,20%; 10,80%] p=0,0003	0,44 [0,18; 1,08] p=0,0732
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse								
Gesamte SOC	24/346 (6,9%)	NA [NA; NA]	11/354 (3,1%)	NA [NA; NA]	2,30 [1,11; 4,76] p=0,0210	2,22 [1,10; 4,47] p=0,0252	3,80% [0,60%; 7,10%] p=0,0212	0,94 [0,41; 2,16] p=0,8804
Leber- und Gallenerkrankungen								

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

Jegliche UE	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Gesamte SOC	22/346 (6,4%)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7%)	NA [NA; NA]	3,93 [1,57; 9,85] p=0,0019	3,70 [1,52; 9,01] p=0,0039	4,60% [1,70%; 7,50%] p=0,0018	2,11 [0,80; 5,56] p=0,1308
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths								
Gesamte SOC	19/346 (5,5%)	NA [NA; NA]	10/354 (2,8%)	NA [NA; NA]	2,05 [0,93; 4,51] p=0,0702	1,95 [0,93; 4,08] p=0,0754	2,70% [-0,20%; 5,60%] p=0,0707	1,08 [0,46; 2,54] p=0,8546

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

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

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

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).

Für den Endpunkt *Jegliche UE* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 10% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,30 [2,39; 4,56]; p<0,0001, RR=1,57 [1,39; 1,77]; p<0,0001), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,43 [1,17; 1,75]; p=0,0005). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Infektion der oberen Atemwege* (OR=2,71 [1,86; 3,94]; p<0,0001, RR=2,19 [1,62; 2,97]; p<0,0001), *Pneumonie* (OR=5,43 [3,17; 9,32]; p<0,0001, RR=4,19 [2,61; 6,73]; p<0,0001), *Bronchitis* (OR=3,50 [2,18; 5,62]; p<0,0001, RR=2,92 [1,93; 4,40]; p<0,0001), *Nasopharyngitis* (OR=2,57 [1,52; 4,34]; p=0,0003, RR=2,34 [1,45; 3,79]; p=0,0005), *Harnwegsinfektion* (OR=4,15 [2,21; 7,82]; p<0,0001, RR=3,69 [2,04; 6,68]; p<0,0001), *Grippe* (OR=2,33 [1,15; 4,72]; p=0,0157, RR=2,23 [1,14; 4,37]; p=0,0194), *Atemwegsinfektion* (OR=26,41 [3,43; 203,19]; p<0,0001, RR=23,32 [3,15; 172,71]; p=0,0021), *Sinusitis* (OR=15,54 [1,82; 132,50]; p=0,0010, RR=13,12 [1,78; 96,93]; p=0,0116), *Gastroenteritis* (OR=4,18 [1,17; 14,97]; p=0,0175, RR=4,05 [1,16; 14,15]; p=0,0286). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Infektion der oberen Atemwege* (HR=1,73 [1,22; 2,46]; p=0,0021), *Pneumonie* (HR=2,58 [1,52; 4,38]; p=0,0005).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Eisenmangelanämie* (OR=10,38 [1,32; 81,31]; p=0,0060, RR=10,15 [1,29; 79,69]; p=0,0275). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Anämie* (HR=0,69 [0,53; 0,90]; p=0,0056).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,58 [1,16; 2,15]; p=0,0037, RR=1,21 [1,06; 1,37]; p=0,0037). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Ödem peripher* (OR=1,98 [1,29; 3,03]; p=0,0014, RR=1,79 [1,24; 2,58]; p=0,0018), *Schüttelfrost* (OR=5,12 [2,09; 12,57]; p<0,0001, RR=4,76 [2,00; 11,33]; p=0,0004), *Grippeähnliche Erkrankung* (OR=3,98 [1,45; 10,98]; p=0,0043, RR=3,72 [1,41; 9,80]; p=0,0080), *Erythem an der Injektionsstelle* (OR=0,40 [0,20; 0,82]; p=0,0116, RR=0,45 [0,24; 0,85]; p=0,0140). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Ödem peripher* (HR=1,62 [1,08; 2,42]; p=0,0195), *Schüttelfrost* (HR=4,51 [1,84; 11,04]; p=0,0010), *Erythem an der Injektionsstelle* (HR=0,42 [0,21; 0,82]; p=0,0120).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Abdominale Beschwerden* (OR=3,02 [1,05; 8,64]; p=0,0280, RR=2,98 [1,05; 8,44]; p=0,0392).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Kopfschmerz* (OR=2,81 [1,48; 5,34]; p=0,0012, RR=2,57 [1,42; 4,66]; p=0,0019), *Synkope* (OR=6,41 [1,42; 28,87]; p=0,0059, RR=6,21 [1,40; 27,52]; p=0,0163). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Periphere sensorische Neuropathie* (HR=0,72 [0,55; 0,95]; p=0,0191).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,97 [1,44; 2,68]; p<0,0001, RR=1,49 [1,24; 1,78]; p<0,0001). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Rückenschmerzen* (OR=2,00 [1,32; 3,04]; p=0,0010, RR=1,77 [1,25; 2,51]; p=0,0012), *Arthralgie* (OR=2,56 [1,51; 4,33]; p=0,0003, RR=2,30 [1,43; 3,69]; p=0,0006), *Schmerz in einer Extremität* (OR=1,99 [1,15; 3,45]; p=0,0127, RR=1,85 [1,13; 3,03]; p=0,0147), *Knochenschmerzen* (OR=3,33 [1,55; 7,15]; p=0,0011, RR=3,18 [1,51; 6,70]; p=0,0023), *Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems* (OR=2,31 [1,08; 4,96]; p=0,0271, RR=2,22 [1,07; 4,59]; p=0,0318), *Myalgie* (OR=3,92 [1,43; 10,72]; p=0,0044, RR=3,73 [1,40; 9,99]; p=0,0087), *Nackenschmerzen* (OR=17,35 [2,19; 137,62]; p=0,0003, RR=15,53 [2,08; 116,10]; p=0,0075), *Wirbelsäulenschmerz* (OR=12,57 [1,60; 98,93]; p=0,0019, RR=12,57 [1,58; 100,22]; p=0,0168).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,09 [2,21; 4,32]; p<0,0001, RR=2,14 [1,70; 2,71]; p<0,0001), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,94 [1,45; 2,60]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Husten* (OR=3,07 [1,93; 4,89]; p<0,0001, RR=2,70 [1,77; 4,12]; p<0,0001), *Dyspnoe* (OR=3,47 [1,92; 6,28]; p<0,0001, RR=3,06 [1,78; 5,27]; p<0,0001), *Schmerzen im Oropharynx* (OR=2,92 [1,04; 8,17]; p=0,0337, RR=2,84 [1,04; 7,77]; p=0,0421), *Bronchospasmus* (OR=14,06 [1,82; 108,39]; p=0,0010, RR=13,33 [1,75; 101,29]; p=0,0123). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Husten* (HR=1,78 [1,11; 2,86]; p=0,0174), *Dyspnoe* (HR=2,63 [1,47; 4,71]; p=0,0012), *Bronchospasmus* (HR=9,95 [1,26; 78,38]; p=0,0292).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hyperglykämie* (OR=2,13 [1,08; 4,20]; p=0,0254, RR=2,05 [1,07; 3,92]; p=0,0297).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Gefäßerkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,48 [1,70; 3,61]; p<0,0001, RR=2,00 [1,49; 2,69]; p<0,0001), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,57 [1,11; 2,23]; p=0,0116). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hypertonie* (OR=5,56 [2,84; 10,88]; p<0,0001, RR=4,81 [2,56; 9,05]; p<0,0001). Bei Betrachtung der zeitadjustierten

Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Hypertonie* (HR=3,27 [1,66; 6,47]; p=0,0007).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Pruritus* (OR=2,73 [1,34; 5,57]; p=0,0035, RR=2,65 [1,33; 5,29]; p=0,0058). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Ausschlag* (HR=0,63 [0,40; 0,98]; p=0,0407).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,49 [1,62; 3,81]; p<0,0001, RR=2,11 [1,48; 3,00]; p<0,0001). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Kontusion* (OR=7,88 [1,81; 34,40]; p=0,0012, RR=7,55 [1,75; 32,57]; p=0,0067), *Wirbelsäulenkompressionsfraktur* (OR=5,09 [1,13; 23,03]; p=0,0187, RR=5,06 [1,12; 22,82]; p=0,0349).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Herzerkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,08 [1,38; 3,15]; p=0,0004, RR=1,88 [1,31; 2,68]; p=0,0005). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Vorhofflimmern* (OR=3,85 [1,61; 9,19]; p=0,0010, RR=3,58 [1,58; 8,12]; p=0,0023).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Augenerkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,19 [1,36; 3,53]; p=0,0011, RR=1,98 [1,30; 3,02]; p=0,0015). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Katarakt* (OR=4,67 [1,55; 14,10]; p=0,0029, RR=4,50 [1,51; 13,44]; p=0,0071).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,56 [1,00; 2,43]; p=0,0479, RR=1,46 [1,00; 2,13]; p=0,0488). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Dysurie* (OR=4,57 [1,29; 16,15]; p=0,0102, RR=4,41 [1,27; 15,31]; p=0,0194).

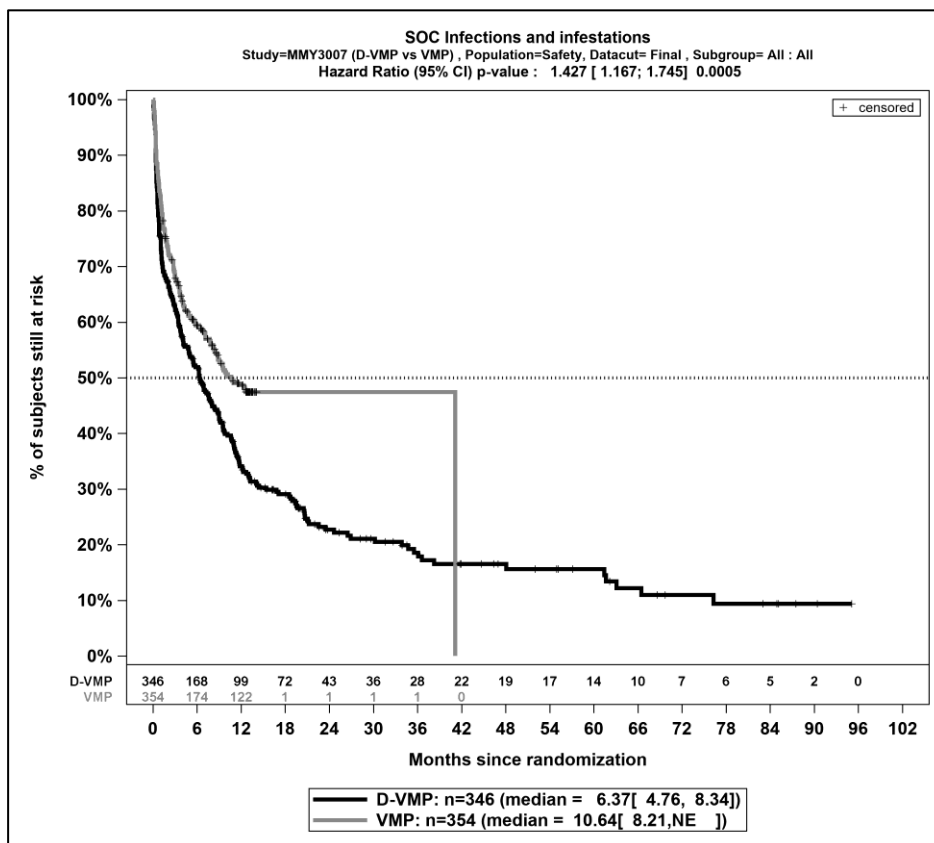
Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,18 [1,66; 6,12]; p=0,0003, RR=2,90 [1,58; 5,35]; p=0,0006). In der zeitadjustierten Analyse 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=2,30 [1,11; 4,76]; p=0,0210, RR=2,22 [1,10; 4,47]; p=0,0252). 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=3,93 [1,57; 9,85]; p=0,0019, RR=3,70 [1,52; 9,01]; p=0,0039). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Untersuchungen* signifikante Unterschiede bei der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Kreatinin im Blut erhöht* (HR=0,43 [0,19; 0,99]; p=0,0472).

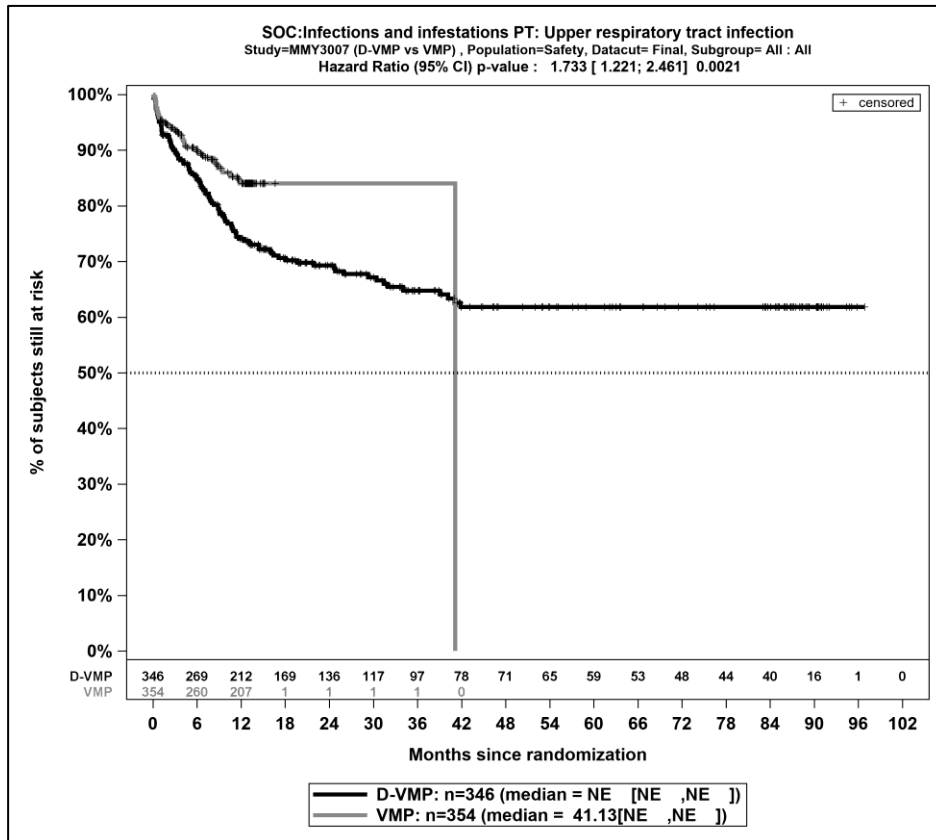
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE befinden sich für den Endpunkt *Jegliche UE* auf Ebene der signifikanten SOC und PT für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt in Abbildung 4-56 bis Abbildung 4-71. Für alle nicht signifikanten SOC und PT befinden sich die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* in Anhang 4-J.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

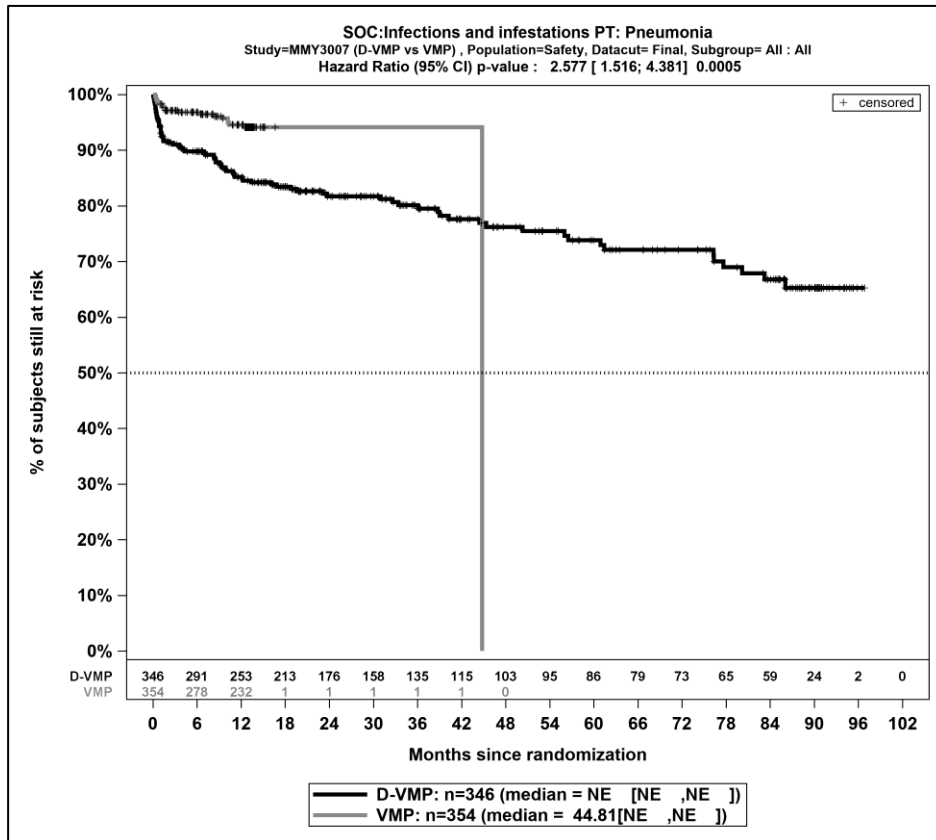
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

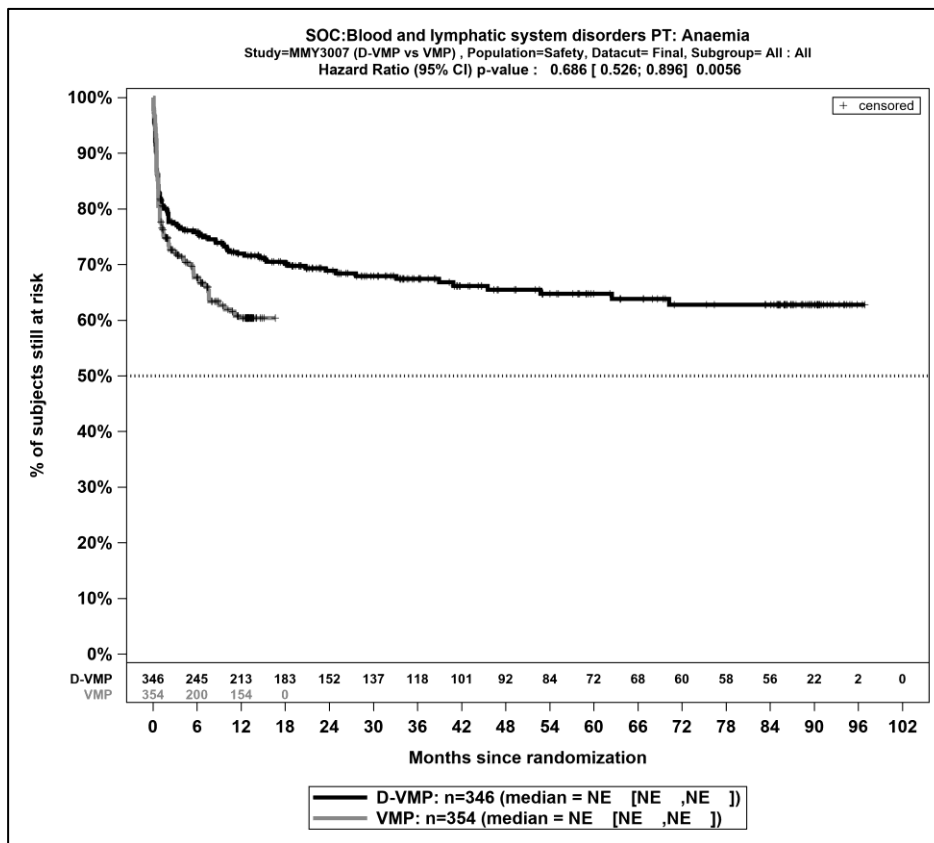
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Infektion der oberen Atemwege*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

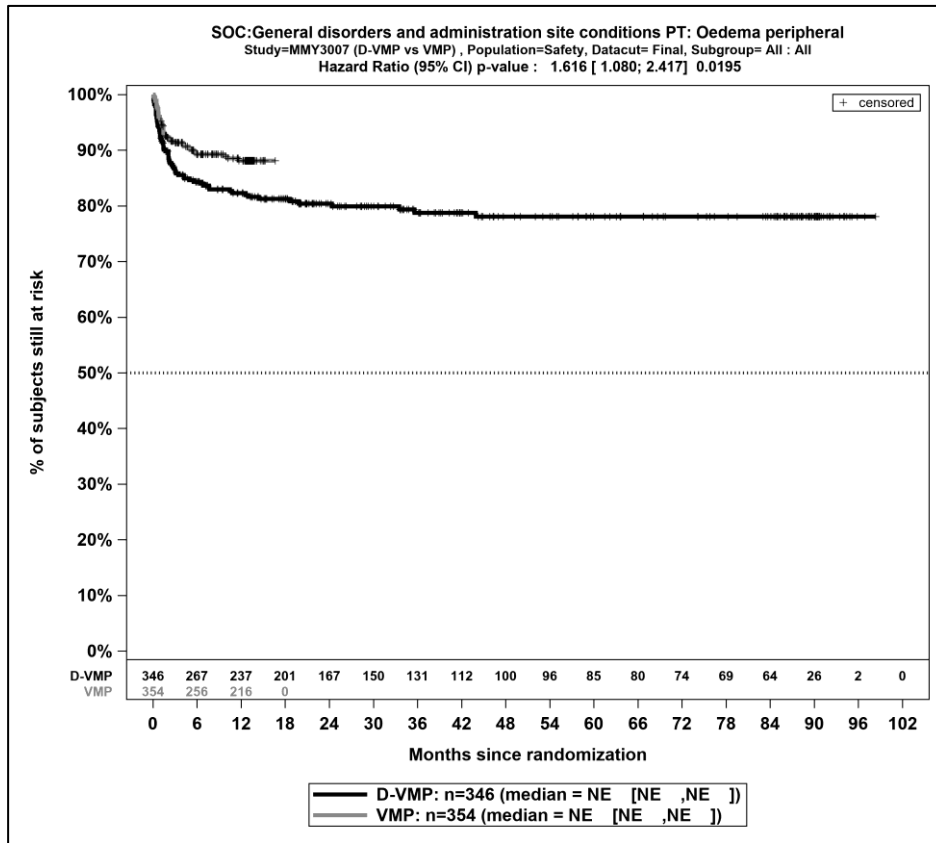
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Pneumonie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

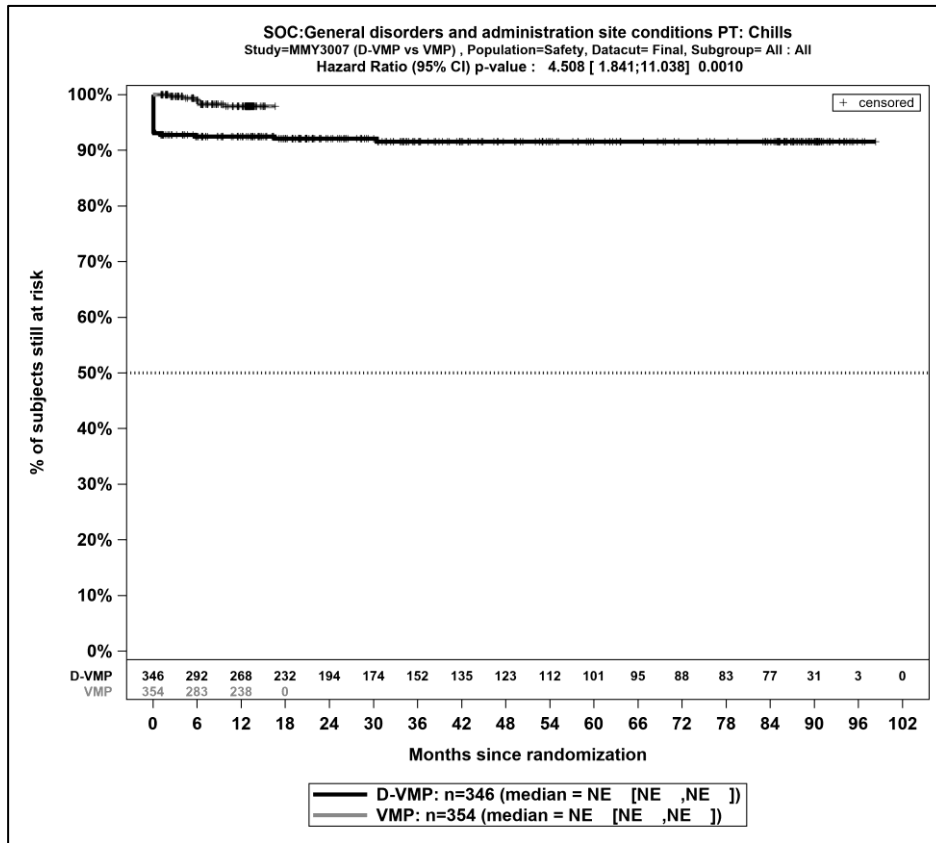
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Anämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

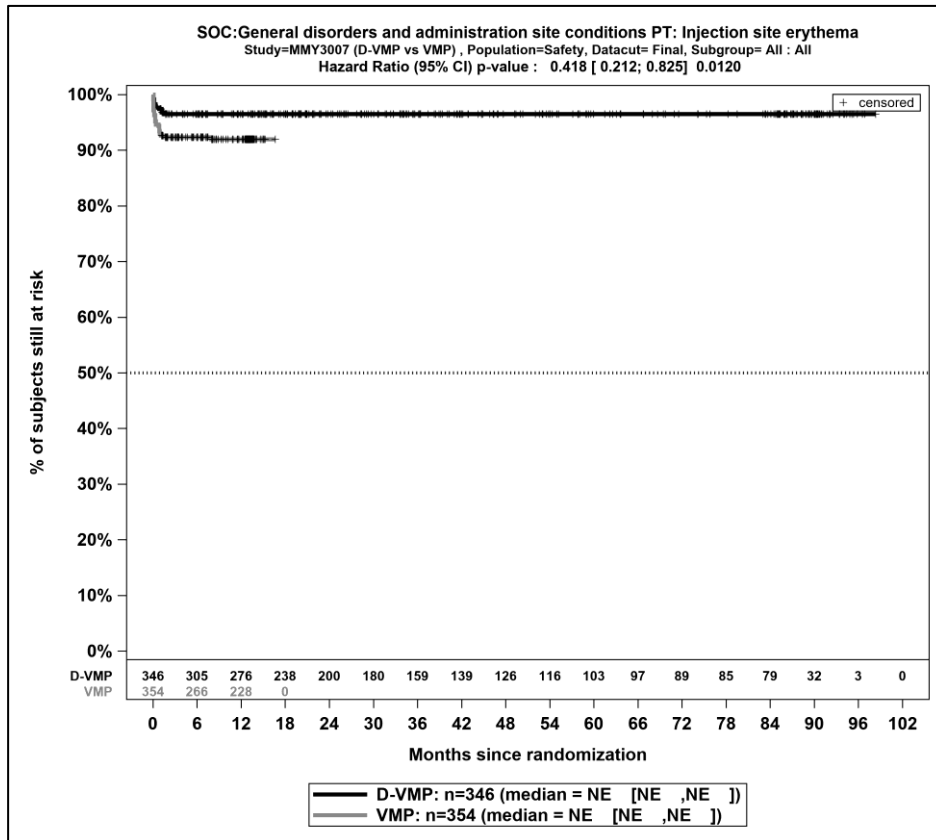
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Ödem peripher*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

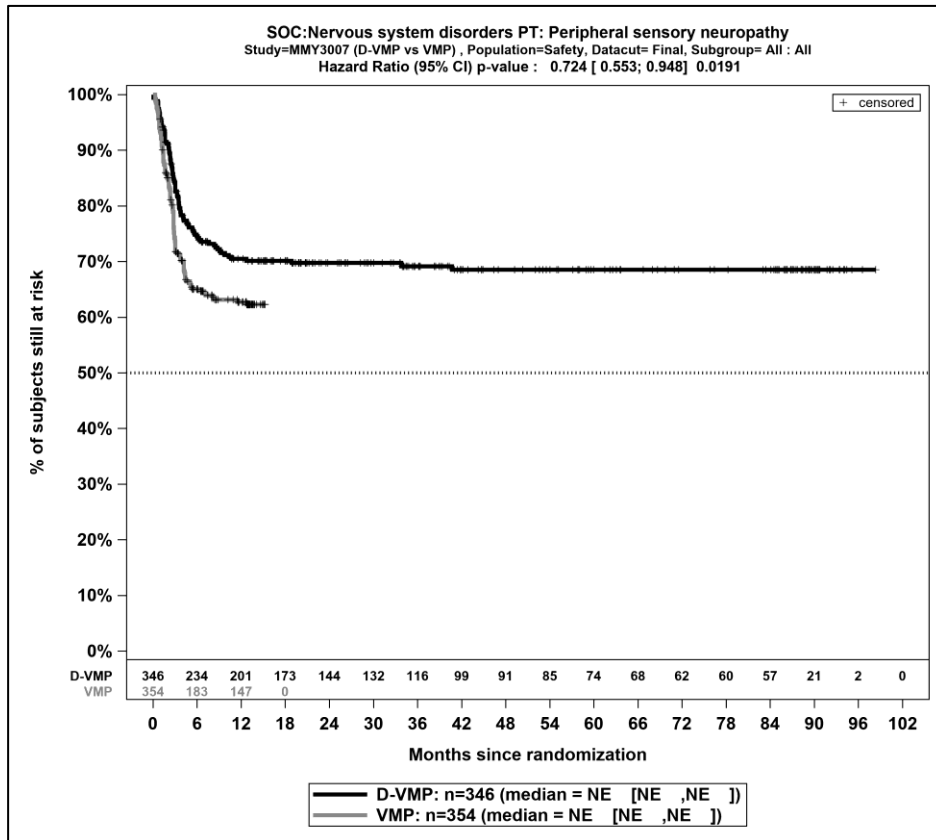
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Schüttelfrost*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

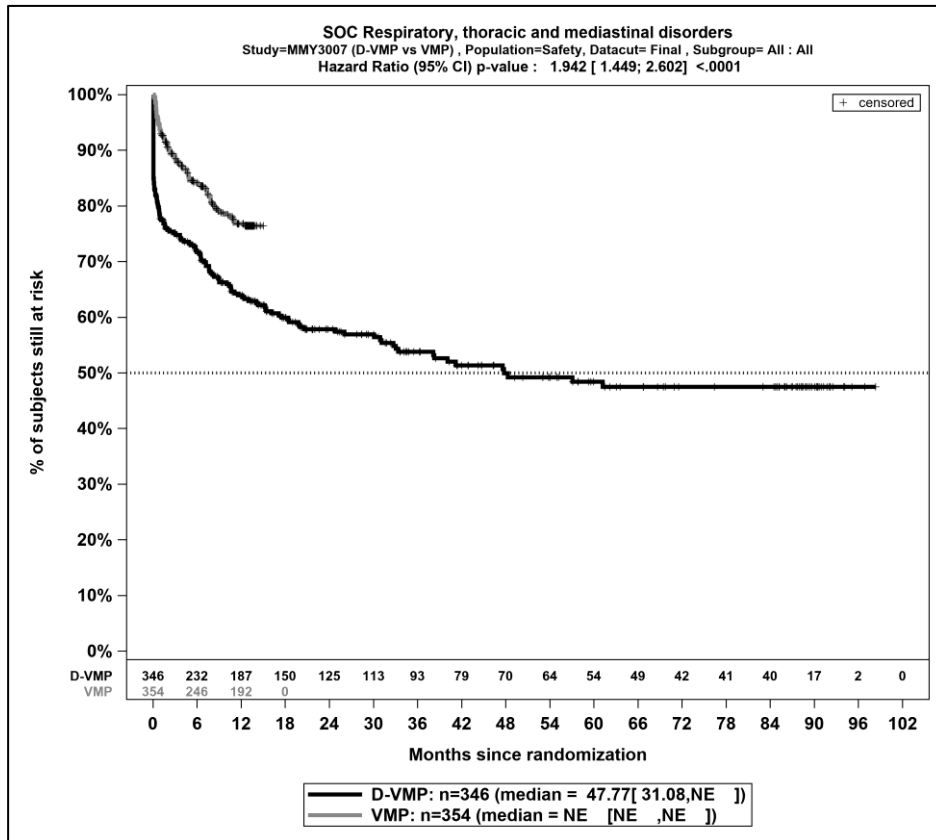
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Erythem an der Injektionsstelle*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

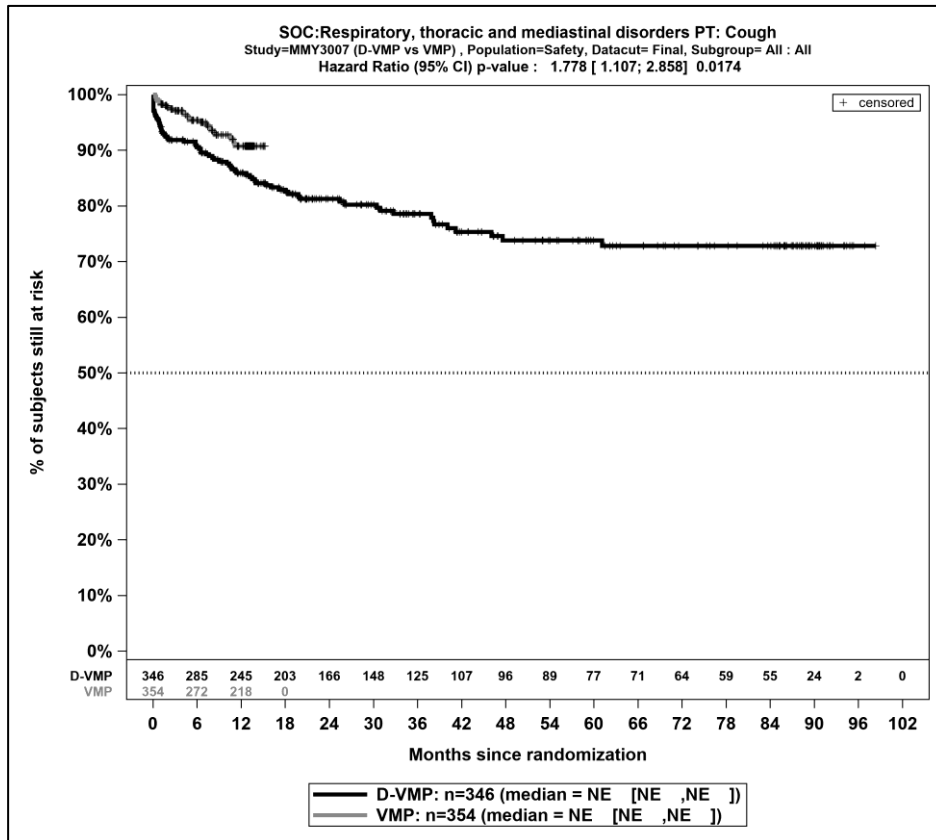
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Periphere sensorische Neuropathie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

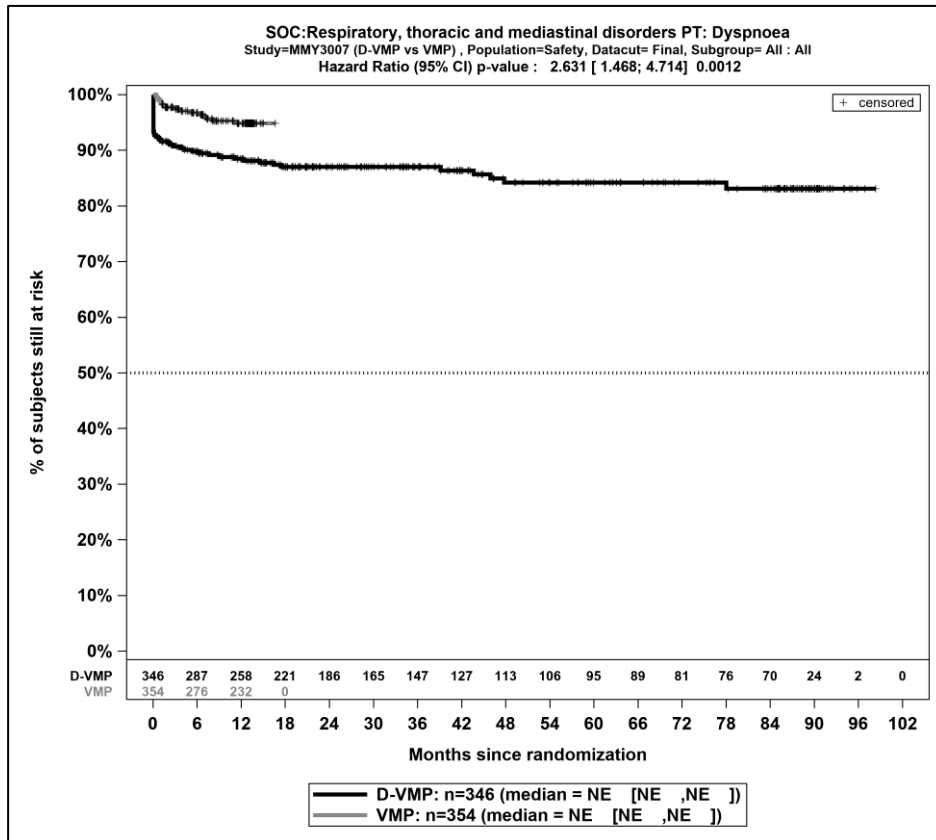
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

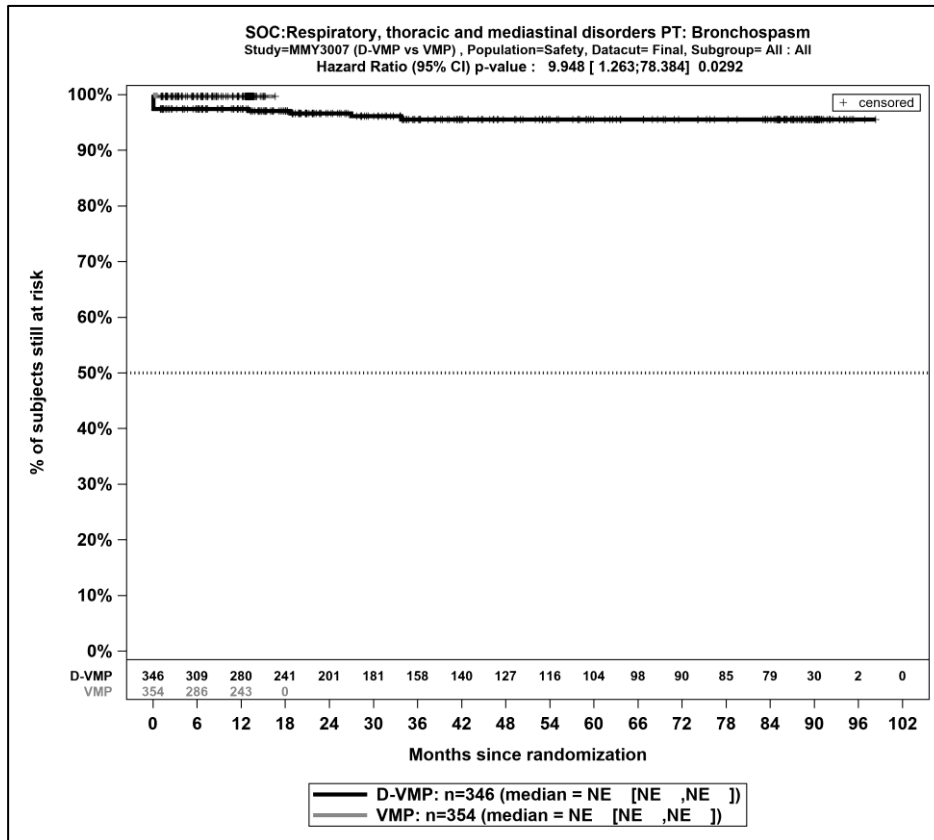
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Husten* Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

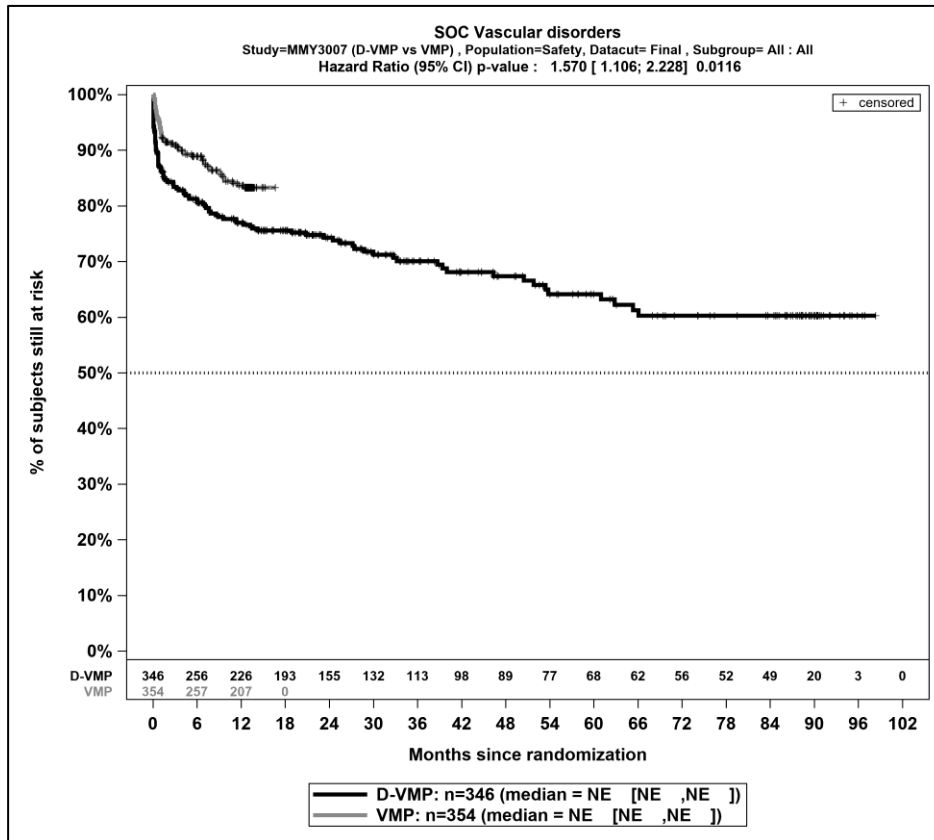
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Dyspnoe* Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

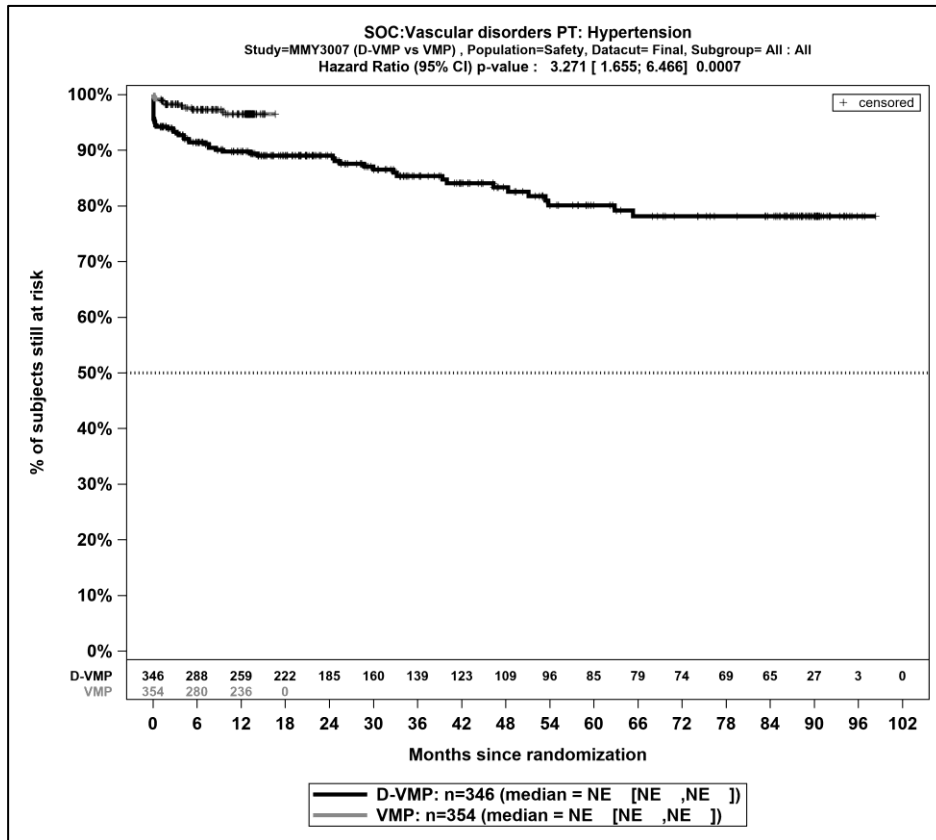
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Bronchospasmus* Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

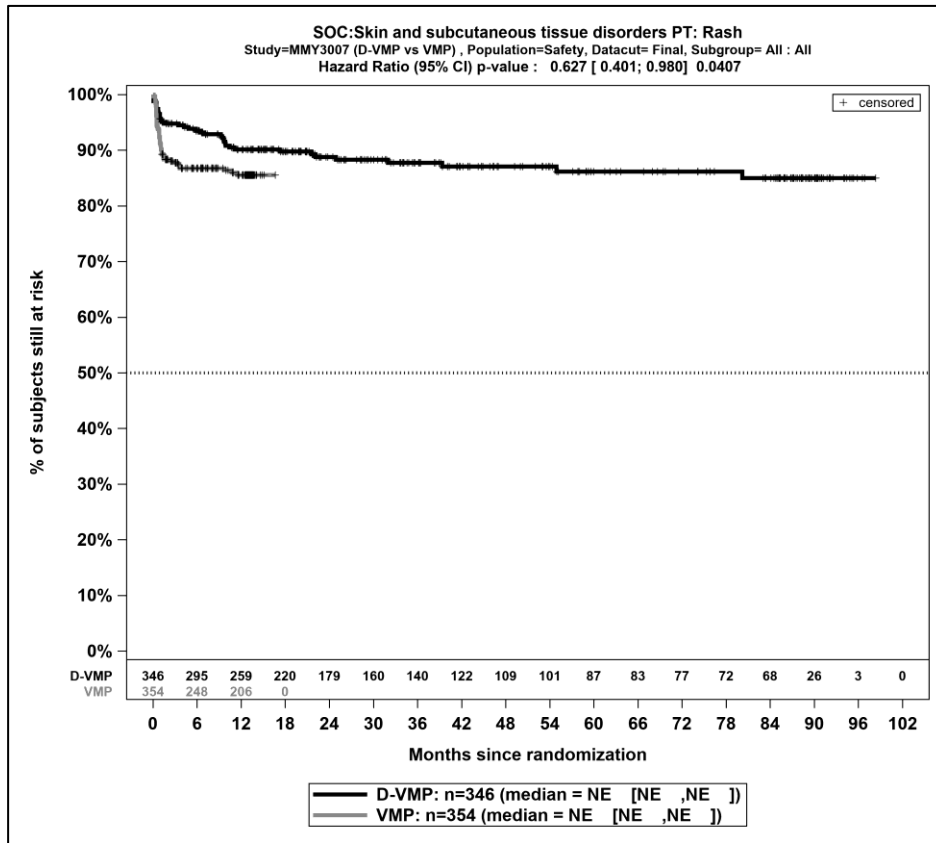
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – SOC Gefäßerkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

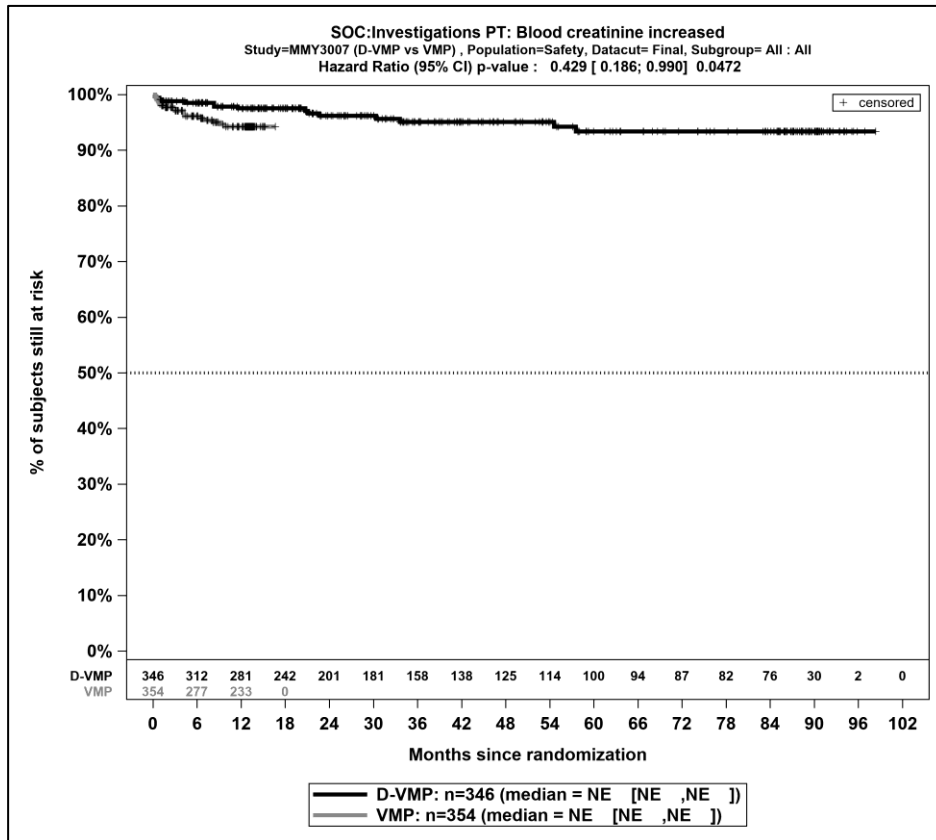
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Hypertonie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Ausschlag*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Kreatinin im Blut erhöht*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

Studie OCTANS

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Jegliche UE*, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

<i>Jegliche UE</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (23.12.2022)								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	138/144 (95,8%)	0,23 [0,20; 0,26]	65/71 (91,5%)	0,26 [0,23; 0,26]	2,03 [0,63; 6,57] p=0,2332	1,04 [0,97; 1,13] p=0,2785	4,00% [-3,20%; 11,20%] p=0,2757	1,23 [0,89; 1,69] p=0,2152
Thrombozytopenie	121/144 (84,0%)	0,46 [0,43; 0,49]	52/71 (73,2%)	0,72 [0,39; 0,95]	1,89 [0,94; 3,81] p=0,0754	1,14 [0,98; 1,33] p=0,0987	10,20% [-1,60%; 22,00%] p=0,0888	1,44 [1,02; 2,03] p=0,0382
Leukopenie	106/144 (73,6%)	0,43 [0,26; 0,46]	49/71 (69,0%)	0,72 [0,36; 1,22]	1,25 [0,67; 2,34] p=0,4912	1,06 [0,89; 1,28] p=0,4971	4,50% [-8,40%; 17,40%] p=0,4928	1,30 [0,91; 1,86] p=0,1482
Neutropenie	106/144 (73,6%)	0,49 [0,46; 0,56]	56/71 (78,9%)	0,69 [0,39; 0,85]	0,74 [0,38; 1,47] p=0,3966	0,93 [0,80; 1,09] p=0,3751	-5,30% [-17,20%; 6,60%] p=0,3806	0,96 [0,68; 1,36] p=0,8301
Anämie	101/144 (70,1%)	0,84 [0,46; 2,07]	49/71 (69,0%)	0,82 [0,62; 1,68]	1,08 [0,58; 2,00] p=0,8158	1,02 [0,84; 1,24] p=0,8177	1,60% [-11,50%; 14,60%] p=0,8158	0,98 [0,69; 1,40] p=0,9345
Lymphopenie	61/144 (42,4%)	NA [1,02; NA]	32/71 (45,1%)	NA [0,72; NA]	0,91 [0,51; 1,61] p=0,7438	0,95 [0,69; 1,30] p=0,7409	-2,40% [-16,50%; 11,70%] p=0,7425	1,04 [0,67; 1,61] p=0,8629
Leukozytose	10/144 (6,9%)	NA [NA; NA]	5/71 (7,0%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,32; 2,96] p=0,9622	0,97 [0,35; 2,72] p=0,9620	-0,20% [-7,50%; 7,10%] p=0,9623	0,60 [0,19; 1,92] p=0,3897
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								

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

<i>Jegliche UE</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	OR [95%-KI] p-Wert^c	RR [95%-KI] p-Wert^c	RD [95%-KI] p-Wert^c	HR [95%-KI] p-Wert^d
Gesamte SOC	118/144 (81,9%)	0,57 [0,26; 0,95]	55/71 (77,5%)	1,38 [0,69; 2,79]	1,36 [0,67; 2,75] p=0,3910	1,06 [0,92; 1,23] p=0,4083	5,00% [-6,60%; 16,50%] p=0,4009	1,15 [0,82; 1,59] p=0,4200
Hypokaliämie	69/144 (47,9%)	NA [7,56; NA]	18/71 (25,4%)	NA [13,50; NA]	2,73 [1,46; 5,11] p=0,0015	1,91 [1,23; 2,94] p=0,0036	22,90% [9,90%; 36,00%] p=0,0006	2,02 [1,19; 3,42] p=0,0089
Hyperglykämie	55/144 (38,2%)	NA [44,39; NA]	19/71 (26,8%)	NA [NA; NA]	1,78 [0,94; 3,38] p=0,0770	1,45 [0,95; 2,23] p=0,0869	12,10% [-0,60%; 24,90%] p=0,0626	1,30 [0,76; 2,21] p=0,3415
Hypokalzämie	51/144 (35,4%)	NA [NA; NA]	15/71 (21,1%)	NA [NA; NA]	2,12 [1,08; 4,16] p=0,0277	1,70 [1,03; 2,81] p=0,0369	14,70% [2,50%; 26,90%] p=0,0179	1,82 [1,02; 3,25] p=0,0437
Hyperurikämie	35/144 (24,3%)	NA [NA; NA]	13/71 (18,3%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,74; 3,15] p=0,2545	1,38 [0,79; 2,41] p=0,2621	6,80% [-4,40%; 18,10%] p=0,2315	0,98 [0,51; 1,91] p=0,9624
Hypoalbuminämie	34/144 (23,6%)	NA [NA; NA]	11/71 (15,5%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,81; 3,75] p=0,1608	1,53 [0,83; 2,81] p=0,1691	8,20% [-2,50%; 18,90%] p=0,1317	1,40 [0,70; 2,81] p=0,3378
Hyponatriämie	24/144 (16,7%)	NA [NA; NA]	5/71 (7,0%)	NA [NA; NA]	2,66 [0,95; 7,46] p=0,0599	2,32 [0,93; 5,81] p=0,0714	9,30% [0,90%; 17,70%] p=0,0292	2,50 [0,95; 6,57] p=0,0629
Hypophosphatämie	21/144 (14,6%)	NA [NA; NA]	5/71 (7,0%)	NA [NA; NA]	2,23 [0,78; 6,32] p=0,1294	2,02 [0,79; 5,16] p=0,1433	7,10% [-1,00%; 15,20%] p=0,0868	1,98 [0,74; 5,28] p=0,1712
Hypoproteinämie	17/144 (11,8%)	NA [NA; NA]	4/71 (5,6%)	NA [NA; NA]	2,35 [0,76; 7,34] p=0,1350	2,18 [0,76; 6,26] p=0,1491	6,50% [-1,00%; 14,00%] p=0,0890	1,44 [0,47; 4,48] p=0,5263
Appetit vermindert	16/144 (11,1%)	NA [NA; NA]	7/71 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,43; 2,81] p=0,8378	1,09 [0,47; 2,57] p=0,8375	0,90% [-7,80%; 9,60%] p=0,8345	0,96 [0,39; 2,38] p=0,9257
Hypertriglyzeridämie	12/144 (8,3%)	NA [NA; NA]	4/71 (5,6%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,49; 5,10] p=0,4377	1,53 [0,51; 4,58] p=0,4441	3,00% [-4,10%; 10,00%] p=0,4070	1,17 [0,36; 3,82] p=0,7892

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

Jegliche UE	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	109/144 (75,7%)	2,30 [1,22; 4,89]	36/71 (50,7%)	4,40 [2,30; NA]	3,20 [1,73; 5,94] p=0,0002	1,50 [1,17; 1,91] p=0,0012	25,20% [11,90%; 38,60%] p=0,0002	1,51 [1,03; 2,22] p=0,0354
Pneumonie	57/144 (39,6%)	NA [34,59; NA]	16/71 (22,5%)	16,59 [NA; NA]	2,22 [1,16; 4,24] p=0,0138	1,76 [1,09; 2,84] p=0,0215	17,00% [4,30%; 29,80%] p=0,0086	1,68 [0,96; 2,95] p=0,0711
Infektion der oberen Atemwege	47/144 (32,6%)	NA [NA; NA]	11/71 (15,5%)	NA [NA; NA]	2,61 [1,27; 5,38] p=0,0067	2,13 [1,17; 3,86] p=0,0128	17,50% [6,00%; 29,10%] p=0,0030	1,95 [1,00; 3,80] p=0,0496
Herpes zoster	18/144 (12,5%)	NA [NA; NA]	5/71 (7,0%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,66; 4,97] p=0,2326	1,74 [0,68; 4,44] p=0,2466	5,40% [-2,90%; 13,70%] p=0,2026	1,54 [0,57; 4,22] p=0,3960
COVID-19	14/144 (9,7%)	52,99 [49,08; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,80% [4,90%; 14,60%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Harnwegsinfektion	13/144 (9,0%)	NA [NA; NA]	7/71 (9,9%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,36; 2,44] p=0,8919	0,94 [0,39; 2,28] p=0,8924	-0,60% [-9,00%; 7,90%] p=0,8935	0,59 [0,22; 1,58] p=0,2940
Bronchitis	11/144 (7,6%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,50% [3,20%; 11,80%] p=0,0007	NA [NA; NA] NA
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	105/144 (72,9%)	0,77 [0,39; 1,12]	43/71 (60,6%)	1,58 [0,76; 8,61]	1,77 [0,95; 3,27] p=0,0704	1,20 [0,97; 1,48] p=0,0891	12,00% [-1,20%; 25,30%] p=0,0750	1,45 [1,00; 2,11] p=0,0481
Fieber	67/144 (46,5%)	43,34 [1,08; NA]	28/71 (39,4%)	NA [4,57; NA]	1,31 [0,73; 2,35] p=0,3650	1,16 [0,83; 1,62] p=0,3769	6,40% [-7,40%; 20,30%] p=0,3637	1,36 [0,87; 2,15] p=0,1802
Ödem peripher	26/144 (18,1%)	NA [NA; NA]	9/71 (12,7%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,67; 3,50] p=0,3145	1,43 [0,71; 2,89] p=0,3215	5,40% [-4,50%; 15,30%] p=0,2854	1,42 [0,66; 3,03] p=0,3683

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

<i>Jegliche UE</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	OR [95%-KI] p-Wert^c	RR [95%-KI] p-Wert^c	RD [95%-KI] p-Wert^c	HR [95%-KI] p-Wert^d
Ermüdung	19/144 (13,2%)	NA [NA; NA]	3/71 (4,2%)	NA [NA; NA]	3,28 [0,93; 11,55] p=0,0516	2,94 [0,92; 9,36] p=0,0681	8,50% [1,30%; 15,80%] p=0,0211	2,80 [0,82; 9,56] p=0,1010
Schüttelfrost	15/144 (10,4%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,50% [5,50%; 15,50%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Asthenie	10/144 (6,9%)	NA [NA; NA]	7/71 (9,9%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,24; 1,79] p=0,4031	0,68 [0,27; 1,69] p=0,4016	-3,30% [-11,40%; 4,90%] p=0,4310	0,58 [0,22; 1,58] p=0,2886
Brustkorbbeschwerden	10/144 (6,9%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,00% [2,90%; 11,20%] p=0,0010	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	98/144 (68,1%)	0,84 [0,39; 1,18]	49/71 (69,0%)	0,85 [0,49; 3,68]	0,94 [0,51; 1,72] p=0,8293	0,98 [0,81; 1,19] p=0,8290	-1,50% [-14,80%; 11,80%] p=0,8293	1,01 [0,71; 1,45] p=0,9502
Obstipation	51/144 (35,4%)	NA [NA; NA]	20/71 (28,2%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,74; 2,48] p=0,3060	1,24 [0,80; 1,93] p=0,3288	6,90% [-6,50%; 20,40%] p=0,3114	1,32 [0,78; 2,22] p=0,3011
Diarrhö	49/144 (34,0%)	NA [NA; NA]	19/71 (26,8%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,72; 2,58] p=0,3420	1,24 [0,79; 1,93] p=0,3524	6,30% [-6,40%; 19,00%] p=0,3299	1,06 [0,61; 1,83] p=0,8473
Übelkeit	29/144 (20,1%)	NA [NA; NA]	14/71 (19,7%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,48; 2,02] p=0,9759	0,99 [0,55; 1,77] p=0,9759	-0,20% [-11,50%; 11,20%] p=0,9758	0,92 [0,48; 1,76] p=0,8041
Erbrechen	25/144 (17,4%)	NA [NA; NA]	9/71 (12,7%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,63; 3,26] p=0,3954	1,36 [0,67; 2,76] p=0,3983	4,50% [-5,40%; 14,50%] p=0,3700	1,19 [0,55; 2,59] p=0,6636
Bauch aufgetrieben	13/144 (9,0%)	NA [NA; NA]	4/71 (5,6%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,52; 5,16] p=0,3840	1,61 [0,54; 4,84] p=0,3973	3,40% [-3,80%; 10,70%] p=0,3544	1,50 [0,48; 4,65] p=0,4861
Untersuchungen								

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

<i>Jegliche UE</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	OR [95%-KI] p-Wert^c	RR [95%-KI] p-Wert^c	RD [95%-KI] p-Wert^c	HR [95%-KI] p-Wert^d
Gesamte SOC	98/144 (68,1%)	0,92 [0,69; 7,56]	42/71 (59,2%)	2,79 [0,95; 13,11]	1,54 [0,85; 2,81] p=0,1604	1,16 [0,93; 1,45] p=0,1766	9,70% [-3,90%; 23,20%] p=0,1624	1,23 [0,85; 1,79] p=0,2753
Alaninaminotransferase erhöht	41/144 (28,5%)	NA [NA; NA]	11/71 (15,5%)	NA [NA; NA]	2,28 [1,07; 4,83] p=0,0310	1,87 [1,03; 3,38] p=0,0389	13,40% [2,40%; 24,40%] p=0,0172	1,90 [0,97; 3,72] p=0,0613
Aspartataminotransferase erhöht	34/144 (23,6%)	NA [NA; NA]	10/71 (14,1%)	NA [NA; NA]	1,90 [0,87; 4,11] p=0,1050	1,67 [0,89; 3,16] p=0,1135	9,60% [-1,10%; 20,20%] p=0,0789	1,55 [0,76; 3,17] p=0,2257
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	24/144 (16,7%)	NA [NA; NA]	10/71 (14,1%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,57; 2,87] p=0,5556	1,23 [0,62; 2,42] p=0,5565	3,10% [-6,90%; 13,20%] p=0,5404	1,19 [0,56; 2,53] p=0,6419
Lactatdehydrogenase im Blut erhöht	23/144 (16,0%)	NA [NA; NA]	10/71 (14,1%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,53; 2,63] p=0,6855	1,15 [0,58; 2,30] p=0,6858	2,10% [-8,00%; 12,30%] p=0,6783	1,08 [0,51; 2,29] p=0,8447
Gewicht erniedrigt	21/144 (14,6%)	NA [NA; NA]	4/71 (5,6%)	NA [NA; NA]	2,87 [0,95; 8,64] p=0,0516	2,64 [0,93; 7,50] p=0,0676	9,20% [1,20%; 17,10%] p=0,0241	2,66 [0,91; 7,78] p=0,0731
Kreatinin im Blut erhöht	20/144 (13,9%)	NA [NA; NA]	5/71 (7,0%)	NA [NA; NA]	2,21 [0,78; 6,26] p=0,1324	2,01 [0,79; 5,15] p=0,1443	7,00% [-1,10%; 15,10%] p=0,0896	1,54 [0,56; 4,26] p=0,4010
Gewicht erhöht	17/144 (11,8%)	NA [NA; NA]	6/71 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,57; 4,07] p=0,4008	1,45 [0,60; 3,49] p=0,4075	3,80% [-4,50%; 12,10%] p=0,3744	0,65 [0,23; 1,84] p=0,4133
Albumin im Blut erniedrigt	17/144 (11,8%)	NA [NA; NA]	8/71 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,45; 2,69] p=0,8456	1,08 [0,49; 2,39] p=0,8450	0,90% [-8,10%; 9,90%] p=0,8424	0,93 [0,39; 2,21] p=0,8739
Gesamtprotein erniedrigt	13/144 (9,0%)	NA [NA; NA]	2/71 (2,8%)	NA [NA; NA]	3,27 [0,72; 14,81] p=0,1093	3,14 [0,70; 14,14] p=0,1361	5,90% [-0,10%; 12,00%] p=0,0551	2,87 [0,64; 12,79] p=0,1678
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	10/144 (6,9%)	NA [NA; NA]	3/71 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,44; 6,37] p=0,4479	1,64 [0,46; 5,87] p=0,4512	2,60% [-3,60%; 8,90%] p=0,4047	1,54 [0,42; 5,61] p=0,5150

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

Jegliche UE	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	75/144 (52,1%)	16,76 [4,73; NA]	34/71 (47,9%)	10,19 [2,66; NA]	1,16 [0,66; 2,06] p=0,6063	1,08 [0,81; 1,44] p=0,6065	3,80% [-10,40%; 18,00%] p=0,6016	0,93 [0,61; 1,41] p=0,7428
Periphere sensorische Neuropathie	32/144 (22,2%)	NA [NA; NA]	22/71 (31,0%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,32; 1,15] p=0,1300	0,69 [0,44; 1,10] p=0,1209	-9,50% [-22,10%; 3,10%] p=0,1377	0,63 [0,36; 1,09] p=0,1017
Schwindelgefühl	17/144 (11,8%)	NA [NA; NA]	2/71 (2,8%)	NA [NA; NA]	4,57 [1,03; 20,16] p=0,0300	4,20 [0,97; 18,21] p=0,0549	8,90% [2,30%; 15,40%] p=0,0078	2,41 [0,53; 10,97] p=0,2561
Kopfschmerz	12/144 (8,3%)	NA [NA; NA]	2/71 (2,8%)	NA [NA; NA]	3,04 [0,66; 14,07] p=0,1382	2,90 [0,66; 12,83] p=0,1592	5,40% [-0,60%; 11,30%] p=0,0772	2,36 [0,52; 10,79] p=0,2690
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	75/144 (52,1%)	16,89 [7,16; NA]	26/71 (36,6%)	NA [11,96; NA]	1,87 [1,04; 3,37] p=0,0343	1,42 [1,00; 2,02] p=0,0479	15,30% [1,50%; 29,20%] p=0,0303	1,45 [0,92; 2,29] p=0,1123
Husten	34/144 (23,6%)	NA [NA; NA]	13/71 (18,3%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,68; 2,86] p=0,3766	1,29 [0,73; 2,29] p=0,3802	5,30% [-5,90%; 16,60%] p=0,3542	1,00 [0,52; 1,94] p=0,9949
Dyspnoe	16/144 (11,1%)	NA [NA; NA]	3/71 (4,2%)	NA [NA; NA]	2,76 [0,78; 9,77] p=0,1040	2,60 [0,76; 8,85] p=0,1261	6,70% [-0,30%; 13,60%] p=0,0595	2,38 [0,68; 8,38] p=0,1774
Husten mit Auswurf	12/144 (8,3%)	NA [NA; NA]	8/71 (11,3%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,27; 1,81] p=0,4619	0,73 [0,31; 1,71] p=0,4629	-3,10% [-11,70%; 5,50%] p=0,4820	0,59 [0,23; 1,51] p=0,2741
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	53/144 (36,8%)	NA [25,76; NA]	26/71 (36,6%)	NA [9,76; NA]	1,01 [0,56; 1,82] p=0,9829	1,00 [0,69; 1,46] p=0,9829	0,20% [-13,50%; 13,80%] p=0,9828	0,75 [0,46; 1,23] p=0,2604
Rückenschmerzen	25/144 (17,4%)	NA [NA; NA]	7/71 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,88 [0,76; 4,69] p=0,1755	1,69 [0,78; 3,66] p=0,1809	6,90% [-2,20%; 16,10%] p=0,1352	1,53 [0,65; 3,61] p=0,3274

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

Jegliche UE	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schmerz in einer Extremität	10/144 (6,9%)	NA [NA; NA]	10/71 (14,1%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,18; 1,17] p=0,1025	0,51 [0,22; 1,14] p=0,1013	-6,90% [-15,90%; 2,10%] p=0,1314	0,38 [0,15; 0,97] p=0,0429
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	50/144 (34,7%)	NA [NA; NA]	14/71 (19,7%)	NA [NA; NA]	2,11 [1,08; 4,11] p=0,0248	1,75 [1,04; 2,96] p=0,0356	15,00% [2,60%; 27,30%] p=0,0173	1,53 [0,83; 2,82] p=0,1684
Hypertonie	44/144 (30,6%)	NA [NA; NA]	9/71 (12,7%)	NA [NA; NA]	2,92 [1,34; 6,36] p=0,0049	2,38 [1,23; 4,59] p=0,0097	17,70% [6,80%; 28,70%] p=0,0015	2,01 [0,96; 4,18] p=0,0626
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	40/144 (27,8%)	NA [NA; NA]	22/71 (31,0%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,45; 1,56] p=0,5761	0,88 [0,57; 1,36] p=0,5688	-3,70% [-16,70%; 9,30%] p=0,5764	0,74 [0,43; 1,27] p=0,2812
Ausschlag	15/144 (10,4%)	NA [NA; NA]	10/71 (14,1%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,30; 1,64] p=0,4095	0,73 [0,34; 1,55] p=0,4085	-3,90% [-13,50%; 5,80%] p=0,4302	0,61 [0,27; 1,39] p=0,2408
Pruritus	12/144 (8,3%)	NA [NA; NA]	7/71 (9,9%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,28; 2,03] p=0,5835	0,78 [0,33; 1,85] p=0,5771	-2,20% [-10,50%; 6,00%] p=0,5972	0,55 [0,21; 1,49] p=0,2425
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	37/144 (25,7%)	NA [NA; NA]	13/71 (18,3%)	NA [15,24; NA]	1,50 [0,75; 3,02] p=0,2520	1,39 [0,78; 2,48] p=0,2669	7,10% [-4,60%; 18,70%] p=0,2337	1,21 [0,63; 2,32] p=0,5651
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	33/144 (22,9%)	NA [NA; NA]	12/71 (16,9%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,72; 3,13] p=0,2799	1,39 [0,76; 2,54] p=0,2910	6,40% [-4,70%; 17,50%] p=0,2578	0,97 [0,48; 1,95] p=0,9309
Schlaflosigkeit	26/144 (18,1%)	NA [NA; NA]	11/71 (15,5%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,58; 2,71] p=0,5696	1,21 [0,63; 2,32] p=0,5746	3,10% [-7,40%; 13,70%] p=0,5599	0,90 [0,43; 1,88] p=0,7774
Leber- und Gallenerkrankungen								

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

<i>Jegliche UE</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	OR [95%-KI] p-Wert^c	RR [95%-KI] p-Wert^c	RD [95%-KI] p-Wert^c	HR [95%-KI] p-Wert^d
Gesamte SOC	23/144 (16,0%)	NA [NA; NA]	7/71 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,74; 4,57] p=0,1867	1,69 [0,76; 3,74] p=0,1965	6,70% [-2,40%; 15,80%] p=0,1497	1,35 [0,57; 3,21] p=0,5001
Hyperbilirubinämie	13/144 (9,0%)	NA [NA; NA]	3/71 (4,2%)	NA [NA; NA]	2,36 [0,65; 8,59] p=0,1843	2,23 [0,66; 7,57] p=0,1989	5,10% [-1,50%; 11,80%] p=0,1304	1,76 [0,49; 6,31] p=0,3874
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	19/144 (13,2%)	NA [53,95; NA]	4/71 (5,6%)	NA [NA; NA]	2,54 [0,81; 7,92] p=0,1054	2,29 [0,81; 6,46] p=0,1195	7,20% [-0,30%; 14,80%] p=0,0613	1,03 [0,32; 3,32] p=0,9663
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	19/144 (13,2%)	NA [NA; NA]	10/71 (14,1%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,39; 2,07] p=0,8025	0,91 [0,44; 1,88] p=0,8018	-1,20% [-10,90%; 8,50%] p=0,8026	0,65 [0,29; 1,47] p=0,3046
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	17/144 (11,8%)	NA [NA; NA]	7/71 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,47; 3,13] p=0,6970	1,18 [0,51; 2,73] p=0,6967	1,80% [-6,80%; 10,30%] p=0,6853	0,75 [0,30; 1,92] p=0,5548

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) 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) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System);

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD:

Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).

Für den Endpunkt *Jegliche UE* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 8% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich innerhalb der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hypokaliämie* (OR=2,73 [1,46; 5,11]; p=0,0015, RR=1,91 [1,23; 2,94]; p=0,0036), *Hypokalzämie* (OR=2,12 [1,08; 4,16]; p=0,0277, RR=1,70 [1,03; 2,81]; p=0,0369). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Hypokaliämie* (HR=2,02 [1,19; 3,42]; p=0,0089), *Hypokalzämie* (HR=1,82 [1,02; 3,25]; p=0,0437).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,20 [1,73; 5,94]; p=0,0002, RR=1,50 [1,17; 1,91]; p=0,0012), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,51 [1,03; 2,22]; p=0,0354). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Pneumonie* (OR=2,22 [1,16; 4,24]; p=0,0138, RR=1,76 [1,09; 2,84]; p=0,0215), *Infektion der oberen Atemwege* (OR=2,61 [1,27; 5,38]; p=0,0067, RR=2,13 [1,17; 3,86]; p=0,0128). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Infektion der oberen Atemwege* (HR=1,95 [1,00; 3,80]; p=0,0496).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Untersuchungen* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Alaninaminotransferase erhöht* (OR=2,28 [1,07; 4,83]; p=0,0310, RR=1,87 [1,03; 3,38]; p=0,0389).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Schwindelgefühl* (OR=4,57 [1,03; 20,16]; p=0,0300, RR=4,20 [0,97; 18,21]; p=0,0549).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,87 [1,04; 3,37]; p=0,0343, RR=1,42 [1,00; 2,02]; p=0,0479). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

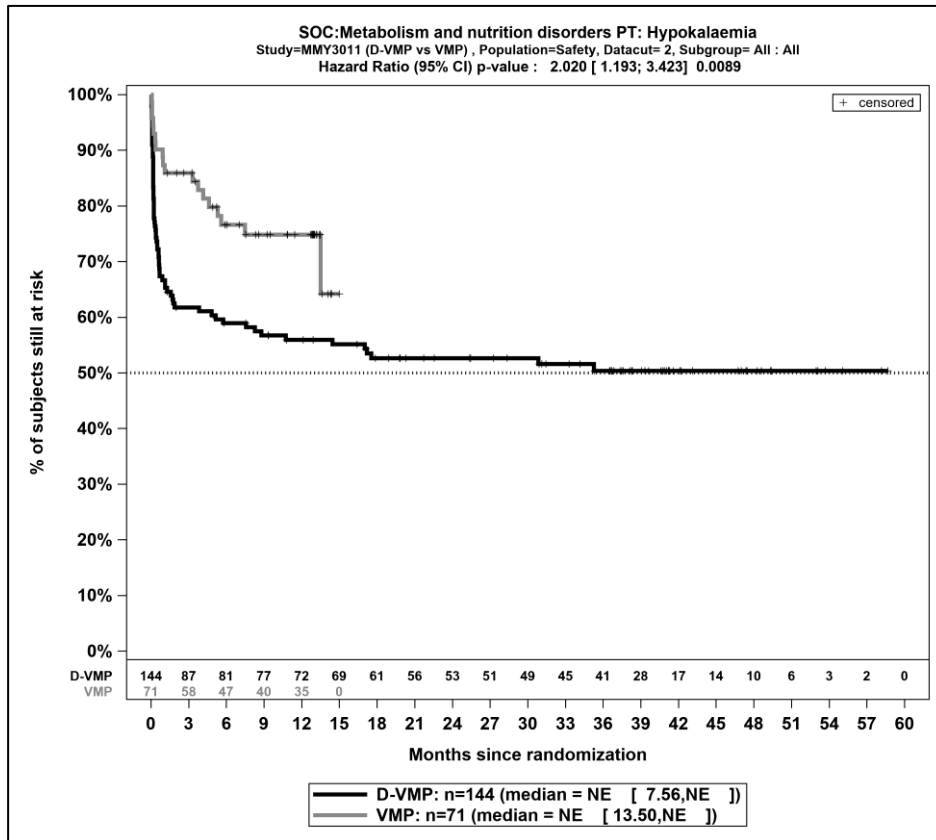
Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Gefäßkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,11 [1,08; 4,11]; p=0,0248, RR=1,75 [1,04; 2,96]; p=0,0356). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hypertonie* (OR=2,92 [1,34; 6,36]; p=0,0049, RR=2,38 [1,23; 4,59]; p=0,0097).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede bei der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Thrombozytopenie* (HR=1,44 [1,02; 2,03]; p=0,0382).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 1,45 [1,00; 2,11]; p=0,0481.

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* signifikante Unterschiede bei der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Schmerz in einer Extremität* (HR=0,38 [0,15; 0,97]; p=0,0429).

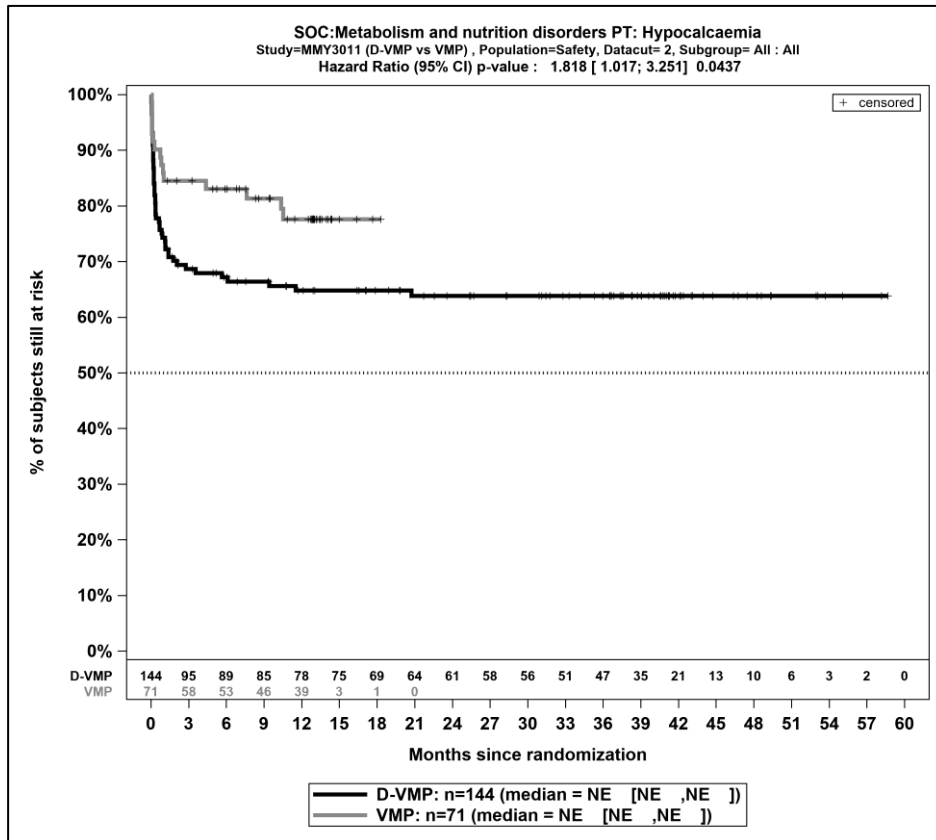
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie OCTANS befinden sich für den Endpunkt *Jegliche UE* auf Ebene der signifikanten SOC und PT für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt in Abbildung 4-72 bis Abbildung 4-77. Für alle nicht signifikanten SOC und PT befinden sich die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* in Anhang 4-G.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

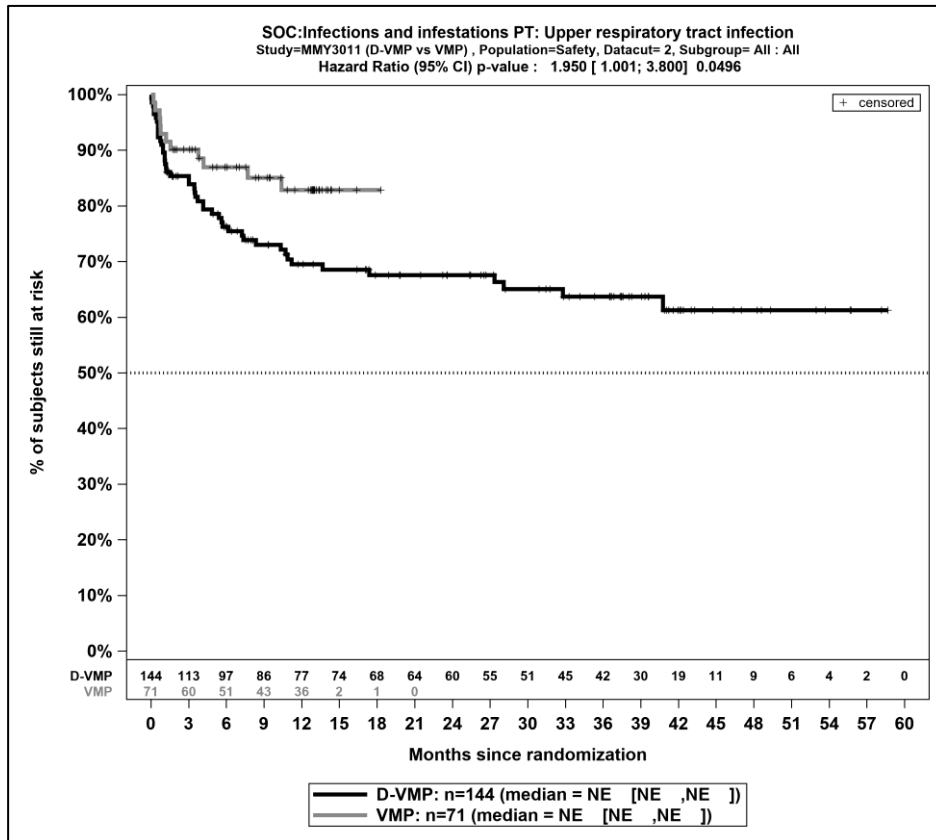
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Hypokaliämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

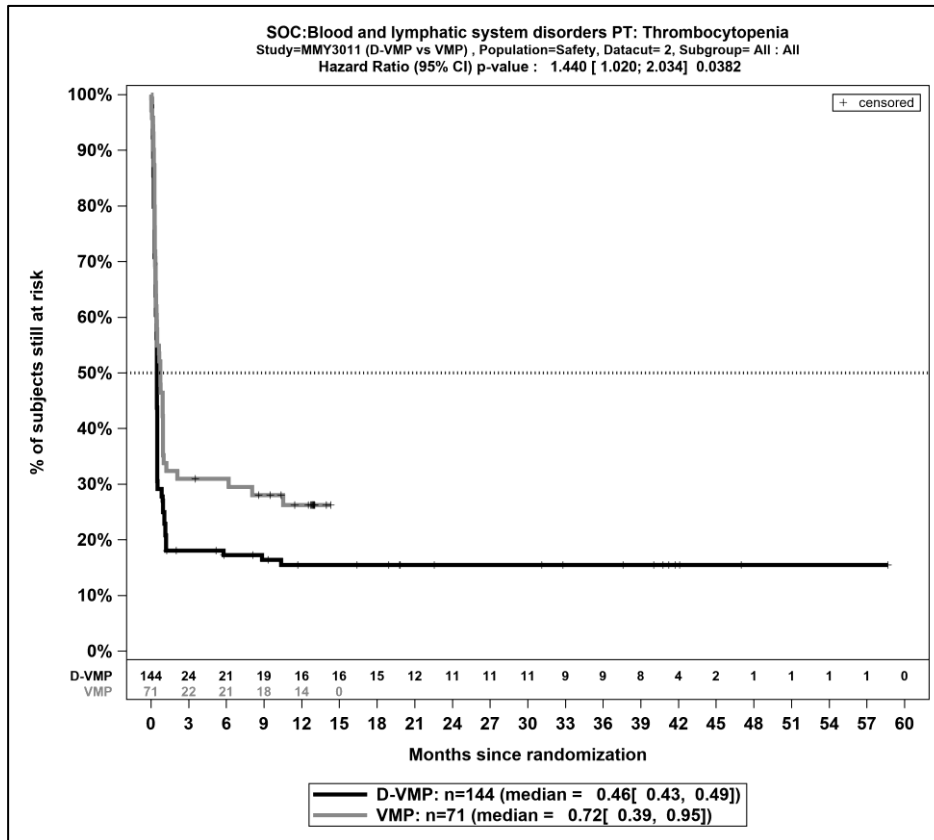
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Hypokalzämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

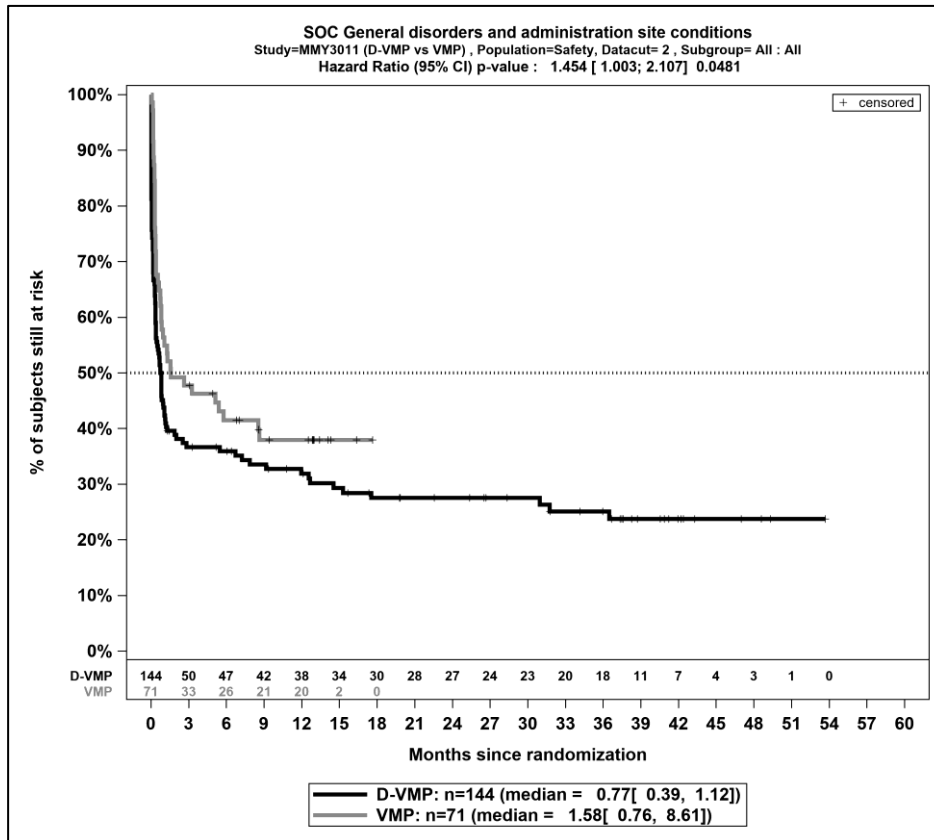
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Infektion der oberen Atemwege*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

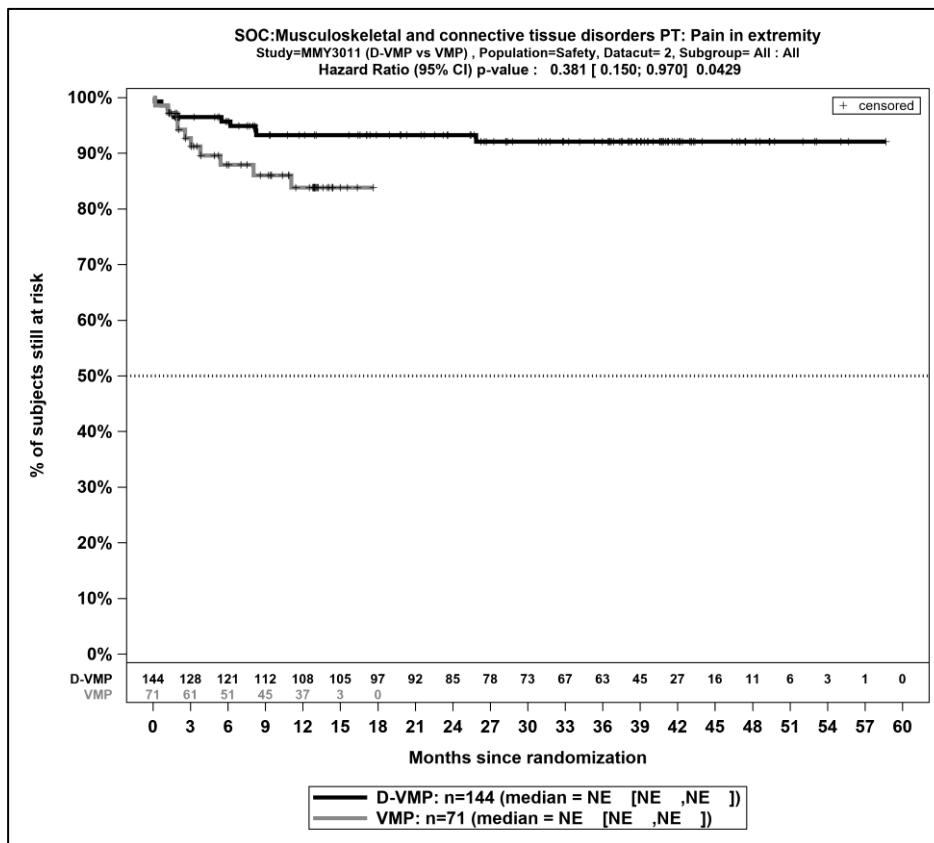
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Thrombozytopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Schmerz in einer Extremität*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

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.

Nicht zutreffend.

Schwere UE (CTCAE ≥ 3)

Studie ALCYONE

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Verträglichkeit - *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)*, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

<i>Schwere UE (CTCAE ≥ 3)</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	212/346 (61,3%)	2,10 [0,99; 7,66]	219/354 (61,9%)	2,10 [1,15; 3,58]	0,98 [0,72; 1,33] p=0,8894	0,99 [0,88; 1,11] p=0,8898	-0,50% [-7,60%; 6,60%] p=0,8898	1,00 [0,82; 1,21] p=0,9724
Neutropenie	140/346 (40,5%)	NA [NA; NA]	138/354 (39,0%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,79; 1,45] p=0,6650	1,04 [0,87; 1,25] p=0,6658	1,60% [-5,60%; 8,80%] p=0,6657	1,02 [0,80; 1,29] p=0,8977
Thrombozytopenie	120/346 (34,7%)	NA [NA; NA]	134/354 (37,9%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,64; 1,20] p=0,4079	0,92 [0,76; 1,12] p=0,4119	-3,00% [-10,00%; 4,10%] p=0,4116	0,88 [0,68; 1,14] p=0,3350
Anämie	63/346 (18,2%)	NA [NA; NA]	70/354 (19,8%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,61; 1,32] p=0,5847	0,92 [0,68; 1,25] p=0,5853	-1,60% [-7,40%; 4,20%] p=0,5847	0,72 [0,50; 1,03] p=0,0726
Leukopenie	28/346 (8,1%)	NA [NA; NA]	30/354 (8,5%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,55; 1,65] p=0,8649	0,96 [0,59; 1,56] p=0,8652	-0,30% [-4,40%; 3,70%] p=0,8651	0,93 [0,55; 1,56] p=0,7758
Lymphopenie	27/346 (7,8%)	NA [NA; NA]	22/354 (6,2%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,72; 2,41] p=0,3678	1,28 [0,75; 2,18] p=0,3666	1,70% [-2,00%; 5,40%] p=0,3643	1,26 [0,71; 2,23] p=0,4223
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	108/346 (31,2%)	NA [76,52; NA]	53/354 (15,0%)	41,13 [NA; NA]	2,63 [1,80; 3,82] p<0,0001	2,09 [1,56; 2,81] p<0,0001	16,30% [10,20%; 22,40%] p<0,0001	1,43 [1,00; 2,04] p=0,0484

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

<i>Schwere UE (CTCAE ≥ 3)</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Pneumonie	59/346 (17,1%)	NA [NA; NA]	16/354 (4,5%)	44,81 [NA; NA]	4,55 [2,53; 8,19] p<0,0001	3,77 [2,23; 6,38] p<0,0001	12,50% [8,10%; 17,00%] p<0,0001	2,43 [1,36; 4,36] p=0,0029
Bronchitis	11/346 (3,2%)	NA [NA; NA]	3/354 (0,8%)	NA [NA; NA]	3,96 [1,08; 14,53] p=0,0247	3,88 [1,08; 13,96] p=0,0379	2,40% [0,30%; 4,50%] p=0,0252	2,28 [0,59; 8,85] p=0,2334
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	47/346 (13,6%)	NA [NA; NA]	43/354 (12,1%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,73; 1,78] p=0,5699	1,12 [0,76; 1,64] p=0,5689	1,40% [-3,50%; 6,40%] p=0,5697	0,97 [0,63; 1,48] p=0,8776
Hyperglykämie	11/346 (3,2%)	NA [NA; NA]	8/354 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,56; 3,56] p=0,4557	1,41 [0,57; 3,45] p=0,4565	0,90% [-1,50%; 3,30%] p=0,4555	1,20 [0,47; 3,04] p=0,7074
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	40/346 (11,6%)	NA [NA; NA]	28/354 (7,9%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,92; 2,50] p=0,0989	1,47 [0,93; 2,32] p=0,1034	3,70% [-0,70%; 8,10%] p=0,1022	1,08 [0,65; 1,81] p=0,7651
Diarrhö	9/346 (2,6%)	NA [NA; NA]	11/354 (3,1%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,34; 2,04] p=0,6908	0,84 [0,36; 1,98] p=0,6904	-0,50% [-3,00%; 2,00%] p=0,6910	0,85 [0,35; 2,05] p=0,7153
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	36/346 (10,4%)	NA [NA; NA]	15/354 (4,2%)	NA [NA; NA]	2,71 [1,44; 5,10] p=0,0015	2,46 [1,38; 4,38] p=0,0022	6,20% [2,40%; 10,00%] p=0,0014	1,71 [0,90; 3,25] p=0,1044
Dyspnoe	10/346 (2,9%)	NA [NA; NA]	3/354 (0,8%)	NA [NA; NA]	3,41 [0,92; 12,60] p=0,0475	3,34 [0,93; 12,01] p=0,0646	2,00% [0,00%; 4,00%] p=0,0495	2,49 [0,65; 9,54] p=0,1840
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	33/346 (9,5%)	NA [NA; NA]	25/354 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,81; 2,40] p=0,2340	1,35 [0,82; 2,22] p=0,2356	2,50% [-1,60%; 6,50%] p=0,2335	1,11 [0,65; 1,91] p=0,7050

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

<i>Schwere UE (CTCAE ≥ 3)</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Ermüdung	12/346 (3,5%)	NA [NA; NA]	9/354 (2,5%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,58; 3,41] p=0,4519	1,38 [0,59; 3,19] p=0,4542	1,00% [-1,50%; 3,50%] p=0,4535	1,26 [0,52; 3,04] p=0,6092
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	32/346 (9,2%)	NA [NA; NA]	8/354 (2,3%)	NA [NA; NA]	4,43 [2,00; 9,83] p<0,0001	4,06 [1,90; 8,66] p=0,0003	6,90% [3,50%; 10,40%] p<0,0001	2,38 [1,04; 5,44] p=0,0400
Hypertonie	24/346 (6,9%)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7%)	NA [NA; NA]	4,36 [1,75; 10,87] p=0,0007	4,05 [1,68; 9,76] p=0,0018	5,20% [2,20%; 8,20%] p=0,0006	2,34 [0,90; 6,09] p=0,0823
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	31/346 (9,0%)	NA [NA; NA]	27/354 (7,6%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,69; 2,04] p=0,5252	1,17 [0,72; 1,92] p=0,5248	1,30% [-2,80%; 5,40%] p=0,5244	0,74 [0,42; 1,31] p=0,2957
Synkope	11/346 (3,2%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	11,56 [1,49; 89,64] p=0,0031	11,56 [1,46; 91,37] p=0,0203	2,90% [1,00%; 4,90%] p=0,0032	7,43 [0,93; 59,55] p=0,0589
Periphere sensorische Neuropathie	5/346 (1,4%)	NA [NA; NA]	14/354 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,13; 1,00] p=0,0435	0,37 [0,13; 1,01] p=0,0527	-2,50% [-4,90%; -0,10%] p=0,0405	0,35 [0,13; 0,98] p=0,0450
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	28/346 (8,1%)	NA [NA; NA]	15/354 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,98 [1,04; 3,77] p=0,0351	1,89 [1,03; 3,47] p=0,0386	3,80% [0,30%; 7,40%] p=0,0353	0,96 [0,47; 1,97] p=0,9022
Untersuchungen								
Gesamte SOC	25/346 (7,2%)	NA [NA; NA]	19/354 (5,4%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,74; 2,53] p=0,3243	1,34 [0,75; 2,38] p=0,3245	1,80% [-1,80%; 5,40%] p=0,3227	0,90 [0,47; 1,73] p=0,7508
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	23/346 (6,6%)	NA [NA; NA]	11/354 (3,1%)	NA [NA; NA]	2,19 [1,05; 4,55] p=0,0324	2,12 [1,05; 4,30] p=0,0372	3,50% [0,30%; 6,70%] p=0,0322	1,12 [0,51; 2,48] p=0,7726
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								

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

<i>Schwere UE</i> (CTCAE ≥ 3)	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Gesamte SOC	22/346 (6,4%)	NA [NA; NA]	9/354 (2,5%)	NA [NA; NA]	2,59 [1,18; 5,69] p=0,0138	2,51 [1,17; 5,39] p=0,0181	3,80% [0,80%; 6,90%] p=0,0141	1,20 [0,50; 2,90] p=0,6842
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	15/346 (4,3%)	NA [NA; NA]	5/354 (1,4%)	45,47 [NA; NA]	3,15 [1,14; 8,70] p=0,0198	3,06 [1,13; 8,29] p=0,0276	2,90% [0,50%; 5,40%] p=0,0205	0,41 [0,09; 1,81] p=0,2405
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	12/346 (3,5%)	NA [NA; NA]	9/354 (2,5%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,56; 3,31] p=0,4884	1,35 [0,58; 3,13] p=0,4880	0,90% [-1,60%; 3,40%] p=0,4871	0,56 [0,19; 1,66] p=0,2923
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	11/346 (3,2%)	NA [NA; NA]	3/354 (0,8%)	NA [NA; NA]	3,93 [1,09; 14,18] p=0,0250	3,89 [1,08; 14,05] p=0,0382	2,40% [0,30%; 4,50%] p=0,0254	1,36 [0,31; 6,00] p=0,6837
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	5/346 (1,4%)	NA [NA; NA]	10/354 (2,8%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,17; 1,52] p=0,2206	0,52 [0,18; 1,50] p=0,2262	-1,30% [-3,40%; 0,80%] p=0,2136	0,38 [0,12; 1,23] p=0,1062

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

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

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

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).

Für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,63 [1,80; 3,82]; $p < 0,0001$, RR=2,09 [1,56; 2,81]; $p < 0,0001$), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,43 [1,00; 2,04]; $p = 0,0484$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Pneumonie* (OR=4,55 [2,53; 8,19]; $p < 0,0001$, RR=3,77 [2,23; 6,38]; $p < 0,0001$), *Bronchitis* (OR=3,96 [1,08; 14,53]; $p = 0,0247$, RR=3,88 [1,08; 13,96]; $p = 0,0379$). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Pneumonie* (HR=2,43 [1,36; 4,36]; $p = 0,0029$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,71 [1,44; 5,10]; $p = 0,0015$, RR=2,46 [1,38; 4,38]; $p = 0,0022$). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Dyspnoe* (OR=3,41 [0,92; 12,60]; $p = 0,0475$, RR=3,34 [0,93; 12,01]; $p = 0,0646$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Gefäßerkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=4,43 [2,00; 9,83]; $p < 0,0001$, RR=4,06 [1,90; 8,66]; $p = 0,0003$), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=2,38 [1,04; 5,44]; $p = 0,0400$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hypertonie* (OR=4,36 [1,75; 10,87]; $p = 0,0007$, RR=4,05 [1,68; 9,76]; $p = 0,0018$).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Synkope* (OR=11,56 [1,49; 89,64]; $p = 0,0031$, RR=11,56 [1,46; 91,37]; $p = 0,0203$), *Periphere sensorische Neuropathie* (OR=0,36 [0,13; 1,00]; $p = 0,0435$, RR=0,37 [0,13; 1,01]; $p = 0,0527$). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Periphere sensorische Neuropathie* (HR=0,35 [0,13; 0,98]; $p = 0,0450$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Herzkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,98 [1,04; 3,77]; $p = 0,0351$, RR=1,89 [1,03; 3,47]; $p = 0,0386$). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

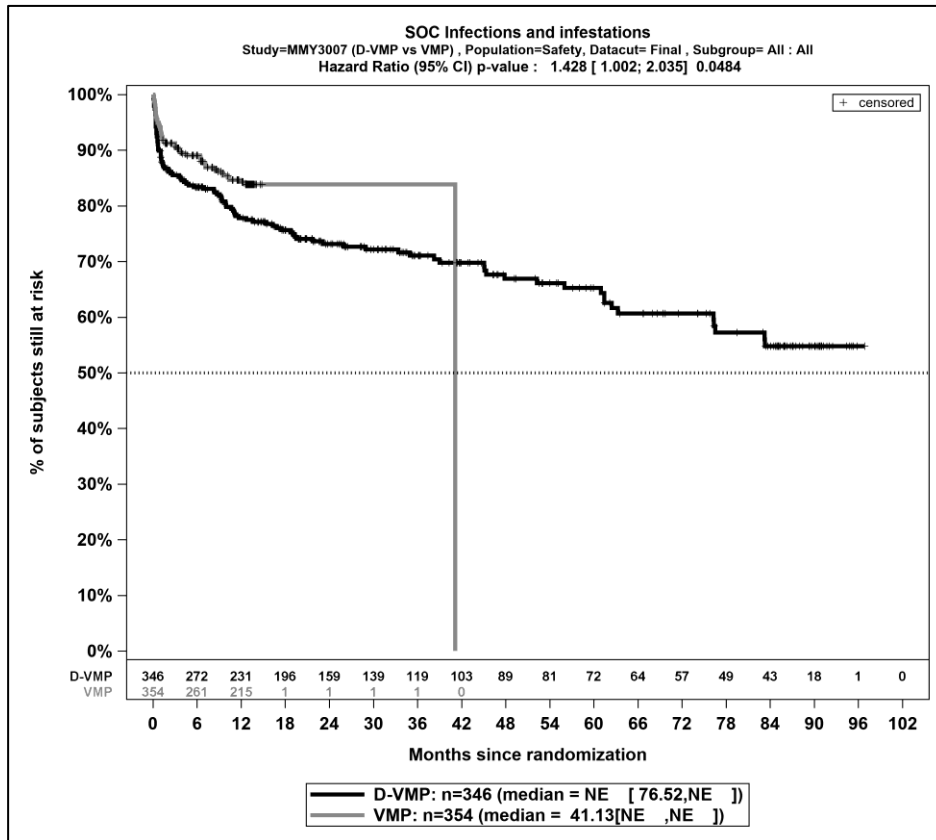
Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,19 [1,05; 4,55]; $p = 0,0324$, RR=2,12 [1,05; 4,30]; $p = 0,0372$). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,59 [1,18; 5,69]; p=0,0138, RR=2,51 [1,17; 5,39]; p=0,0181). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

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=3,15 [1,14; 8,70]; p=0,0198, RR=3,06 [1,13; 8,29]; p=0,0276). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Augenerkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,93 [1,09; 14,18]; p=0,0250, RR=3,89 [1,08; 14,05]; p=0,0382). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

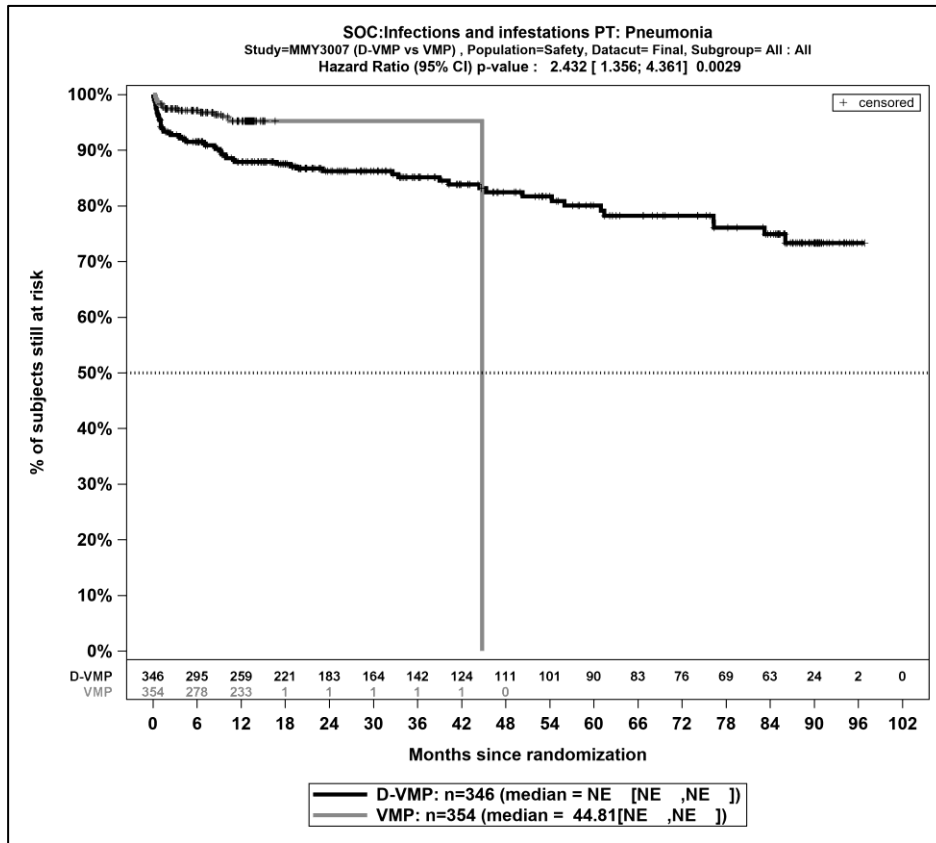
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE befinden sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* auf Ebene der signifikanten SOC und PT für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt in Abbildung 4-78 bis Abbildung 4-81. Für alle nicht signifikanten SOC und PT befinden sich die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* in Anhang 4-J.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

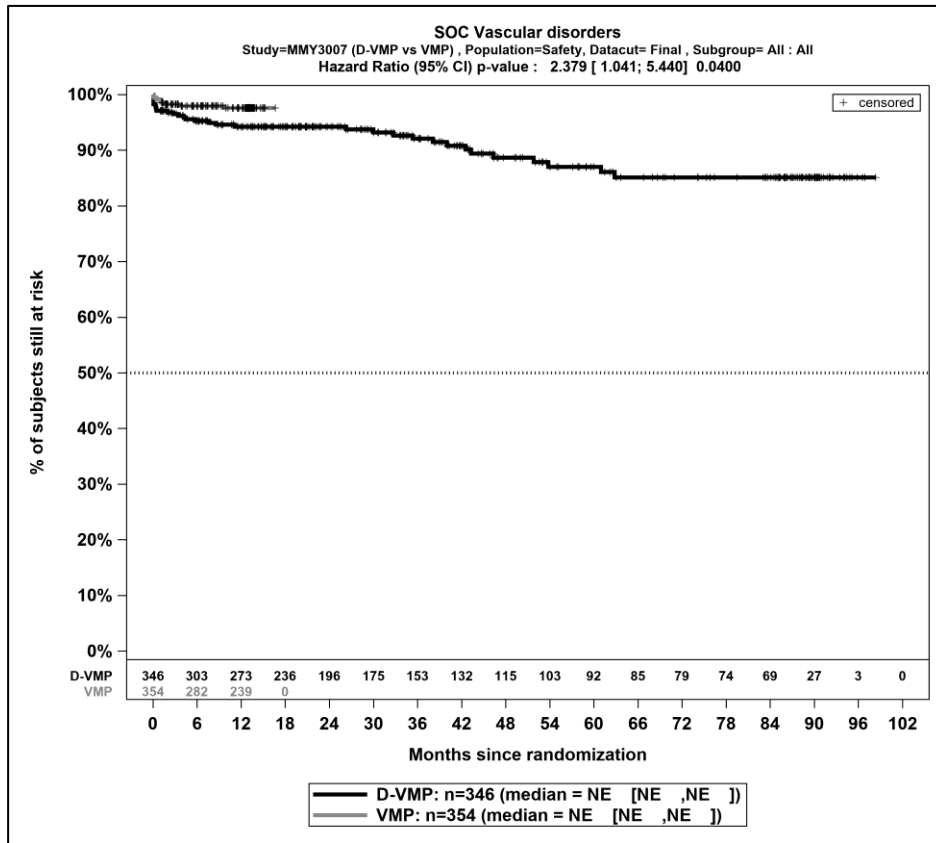
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* – SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

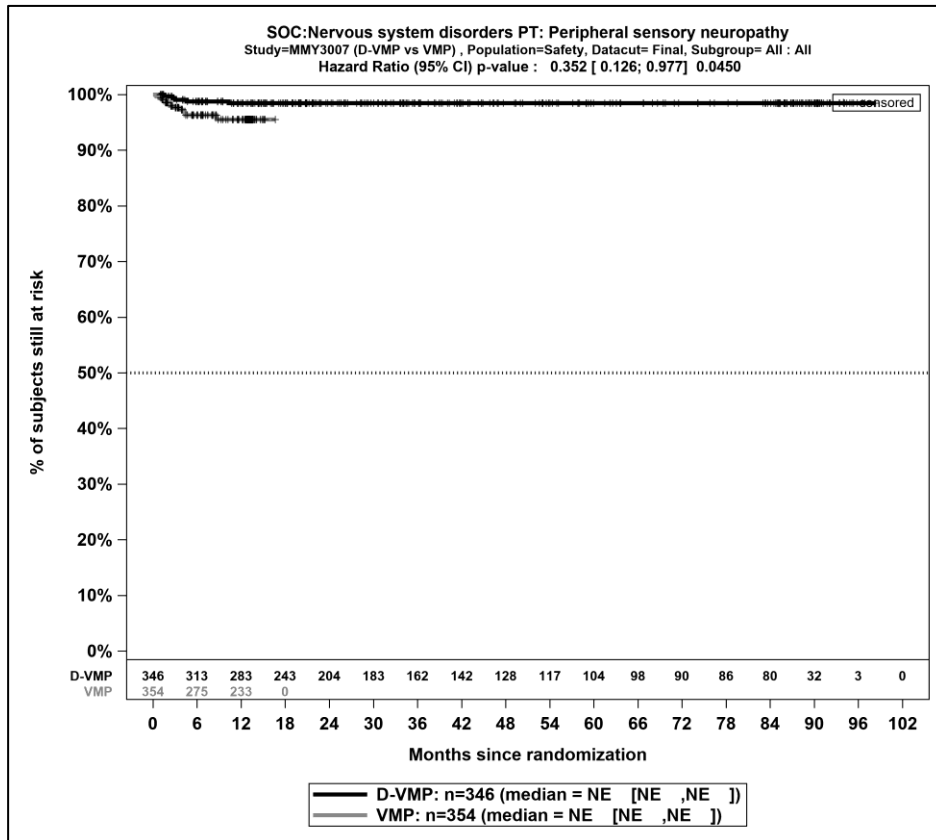
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* – PT *Pneumonie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* – SOC *Gefäßerkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* – PT *Periphere sensorische Neuropathie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

Studie OCTANS

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Verträglichkeit - *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

<i>Schwere UE (CTCAE ≥ 3)</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (23.12.2022)								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	111/144 (77,1%)	0,46 [0,39; 0,49]	53/71 (74,6%)	0,72 [0,49; 0,95]	1,15 [0,59; 2,25] p=0,6779	1,03 [0,88; 1,22] p=0,6820	2,60% [-9,60%; 14,70%] p=0,6804	1,22 [0,87; 1,72] p=0,2511
Thrombozytopenie	67/144 (46,5%)	NA [1,18; NA]	32/71 (45,1%)	NA [1,05; NA]	1,07 [0,60; 1,92] p=0,8235	1,04 [0,76; 1,41] p=0,8234	1,60% [-12,30%; 15,50%] p=0,8215	1,04 [0,68; 1,60] p=0,8545
Neutropenie	59/144 (41,0%)	NA [10,84; NA]	36/71 (50,7%)	5,78 [0,92; NA]	0,68 [0,39; 1,22] p=0,1964	0,82 [0,61; 1,10] p=0,1821	-9,30% [-23,40%; 4,80%] p=0,1951	0,78 [0,51; 1,20] p=0,2596
Leukopenie	46/144 (31,9%)	NA [NA; NA]	26/71 (36,6%)	NA [9,10; NA]	0,84 [0,46; 1,55] p=0,5844	0,90 [0,61; 1,31] p=0,5766	-3,70% [-17,10%; 9,60%] p=0,5833	0,92 [0,57; 1,51] p=0,7535
Lymphopenie	45/144 (31,3%)	NA [NA; NA]	17/71 (23,9%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,77; 2,84] p=0,2448	1,32 [0,81; 2,15] p=0,2577	7,60% [-4,80%; 20,10%] p=0,2280	1,47 [0,84; 2,58] p=0,1813
Anämie	35/144 (24,3%)	NA [NA; NA]	19/71 (26,8%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,45; 1,73] p=0,7171	0,92 [0,57; 1,46] p=0,7134	-2,20% [-14,30%; 9,90%] p=0,7168	0,93 [0,53; 1,64] p=0,8133
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	67/144 (46,5%)	NA [10,51; NA]	22/71 (31,0%)	16,59 [NA; NA]	2,00 [1,07; 3,71] p=0,0276	1,50 [1,02; 2,20] p=0,0387	15,40% [2,20%; 28,50%] p=0,0219	1,44 [0,88; 2,35] p=0,1464

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

<i>Schwere UE</i> (CTCAE \geq 3)	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Pneumonie	45/144 (31,3%)	NA [NA; NA]	13/71 (18,3%)	16,59 [NA; NA]	2,03 [1,00; 4,09] p=0,0461	1,70 [0,98; 2,92] p=0,0569	12,80% [1,10%; 24,60%] p=0,0323	1,56 [0,83; 2,92] p=0,1650
Infektion der oberen Atemwege	11/144 (7,6%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	5,74 [0,73; 44,94] p=0,0623	5,61 [0,70; 45,22] p=0,1053	6,30% [1,10%; 11,40%] p=0,0176	5,47 [0,70; 42,44] p=0,1040
Harnwegsinfektion	3/144 (2,1%)	NA [NA; NA]	4/71 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,08; 1,75] p=0,2023	0,39 [0,09; 1,73] p=0,2169	-3,30% [-9,10%; 2,50%] p=0,2608	0,38 [0,09; 1,70] p=0,2057
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	45/144 (31,3%)	NA [NA; NA]	10/71 (14,1%)	NA [NA; NA]	2,81 [1,31; 6,04] p=0,0070	2,22 [1,19; 4,13] p=0,0120	17,10% [6,10%; 28,20%] p=0,0023	2,25 [1,13; 4,49] p=0,0210
Hypokaliämie	22/144 (15,3%)	NA [NA; NA]	3/71 (4,2%)	NA [NA; NA]	4,27 [1,22; 15,00] p=0,0158	3,73 [1,15; 12,07] p=0,0283	11,40% [3,90%; 18,90%] p=0,0030	3,64 [1,08; 12,24] p=0,0366
Hypokalzämie	9/144 (6,3%)	NA [NA; NA]	2/71 (2,8%)	NA [NA; NA]	2,29 [0,48; 10,81] p=0,2817	2,22 [0,49; 10,07] p=0,3007	3,40% [-2,10%; 9,00%] p=0,2246	2,25 [0,48; 10,41] p=0,3017
Hyperglykämie	8/144 (5,6%)	NA [NA; NA]	2/71 (2,8%)	NA [NA; NA]	2,06 [0,43; 9,95] p=0,3630	2,02 [0,43; 9,51] p=0,3747	2,80% [-2,60%; 8,20%] p=0,3061	1,97 [0,42; 9,29] p=0,3916
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	21/144 (14,6%)	NA [NA; NA]	6/71 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,87 [0,71; 4,87] p=0,1973	1,73 [0,74; 4,04] p=0,2080	6,20% [-2,50%; 14,90%] p=0,1609	1,27 [0,50; 3,25] p=0,6183
Hypertonie	19/144 (13,2%)	NA [NA; NA]	6/71 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,63; 4,43] p=0,2987	1,57 [0,67; 3,69] p=0,3037	4,80% [-3,60%; 13,30%] p=0,2628	1,10 [0,42; 2,88] p=0,8418
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	20/144 (13,9%)	NA [NA; NA]	7/71 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,57; 3,58] p=0,4444	1,36 [0,60; 3,12] p=0,4623	3,60% [-5,30%; 12,40%] p=0,4305	1,15 [0,47; 2,79] p=0,7654

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

<i>Schwere UE</i> (CTCAE ≥ 3)	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Diarrhö	12/144 (8,3%)	NA [NA; NA]	5/71 (7,0%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,39; 3,52] p=0,7753	1,16 [0,41; 3,23] p=0,7792	1,10% [-6,30%; 8,50%] p=0,7711	1,10 [0,38; 3,17] p=0,8628
Untersuchungen								
Gesamte SOC	16/144 (11,1%)	NA [NA; NA]	5/71 (7,0%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,57; 4,74] p=0,3569	1,58 [0,59; 4,20] p=0,3620	4,00% [-3,80%; 11,80%] p=0,3157	0,97 [0,33; 2,84] p=0,9564
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	12/144 (8,3%)	NA [NA; NA]	2/71 (2,8%)	NA [NA; NA]	3,26 [0,70; 15,18] p=0,1178	3,04 [0,69; 13,39] p=0,1405	5,70% [-0,30%; 11,60%] p=0,0611	2,48 [0,54; 11,33] p=0,2426
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	7/144 (4,9%)	NA [NA; NA]	4/71 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,23; 2,91] p=0,7582	0,83 [0,25; 2,73] p=0,7564	-1,00% [-7,40%; 5,40%] p=0,7638	0,82 [0,24; 2,81] p=0,7552
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	4/144 (2,8%)	NA [NA; NA]	5/71 (7,0%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,09; 1,48] p=0,1471	0,40 [0,12; 1,42] p=0,1565	-4,20% [-10,60%; 2,20%] p=0,2012	0,17 [0,03; 0,88] p=0,0346
<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) 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) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).</p>								

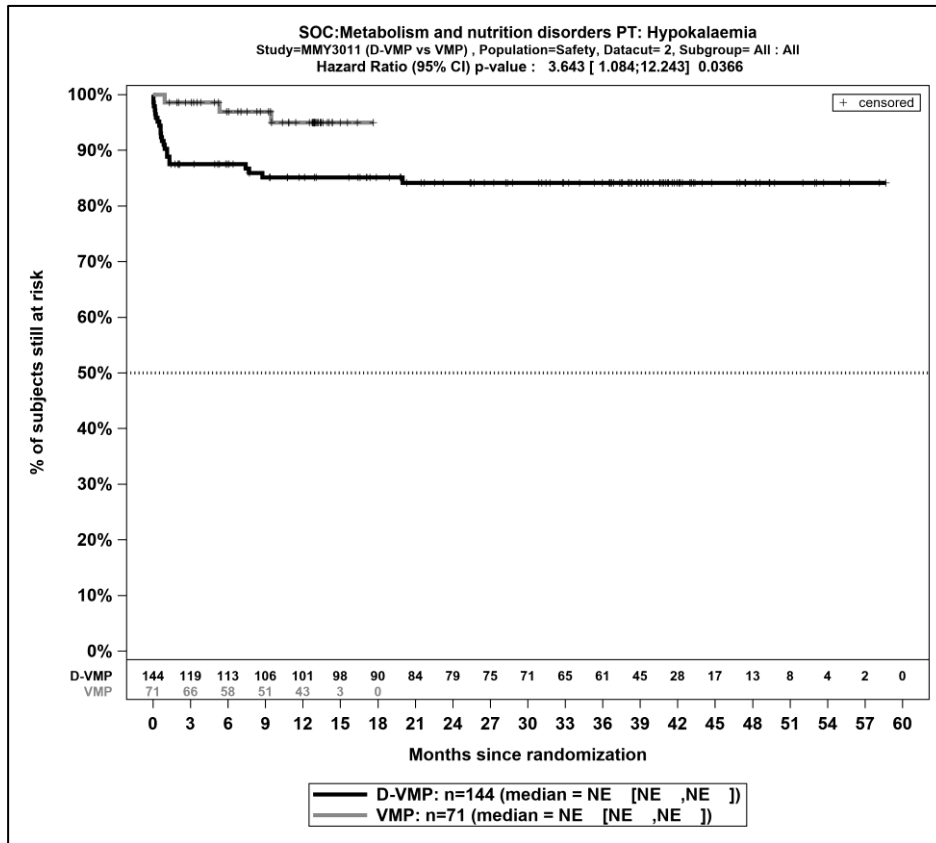
Für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,00 [1,07; 3,71]; p=0,0276, RR=1,50 [1,02; 2,20]; p=0,0387). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Pneumonie* (OR=2,03 [1,00; 4,09]; p=0,0461, RR=1,70 [0,98; 2,92]; p=0,0569).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,81 [1,31; 6,04]; p=0,0070, RR=2,22 [1,19; 4,13]; p=0,0120), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=2,25 [1,13; 4,49]; p=0,0210). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hypokaliämie* (OR=4,27 [1,22; 15,00]; p=0,0158, RR=3,73 [1,15; 12,07]; p=0,0283). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Hypokaliämie* (HR=3,64 [1,08; 12,24]; p=0,0366).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 0,17 [0,03; 0,88]; p=0,0346.

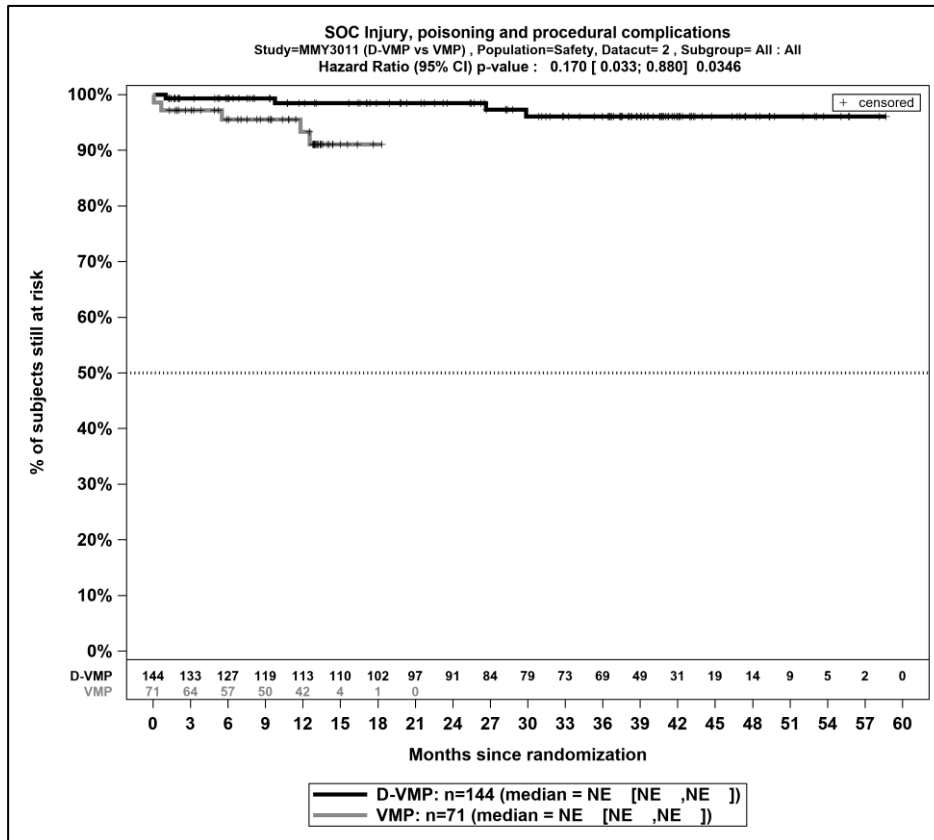
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie OCTANS befinden sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* auf Ebene der signifikanten SOC und PT für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt in Abbildung 4-82 und Abbildung 4-83. Für alle nicht signifikanten SOC und PT befinden sich die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* in Anhang 4-G.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* – PT *Hypokaliämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

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.

Nicht zutreffend.

Schwerwiegende UE**Studie ALCYONE**

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Schwerwiegende UE*, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

<i>Schwerwiegende UE</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	105/346 (30,3%)	NA [79,64; NA]	43/354 (12,1%)	41,13 [NA; NA]	3,24 [2,17; 4,83] p<0,0001	2,50 [1,81; 3,44] p<0,0001	18,20% [12,30%; 24,10%] p<0,0001	1,79 [1,23; 2,61] p=0,0024
Pneumonie	53/346 (15,3%)	NA [NA; NA]	13/354 (3,7%)	44,81 [NA; NA]	4,88 [2,58; 9,21] p<0,0001	4,17 [2,32; 7,48] p<0,0001	11,60% [7,40%; 15,90%] p<0,0001	2,46 [1,29; 4,69] p=0,0060
Bronchitis	10/346 (2,9%)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6%)	NA [NA; NA]	5,24 [1,14; 24,07] p=0,0177	5,07 [1,14; 22,67] p=0,0335	2,30% [0,40%; 4,30%] p=0,0181	4,01 [0,85; 18,93] p=0,0790
Infektion der unteren Atemwege	10/346 (2,9%)	NA [NA; NA]	3/354 (0,8%)	NA [NA; NA]	3,54 [0,95; 13,14] p=0,0451	3,42 [0,95; 12,26] p=0,0593	2,00% [0,00%; 4,00%] p=0,0449	2,11 [0,54; 8,19] p=0,2811
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	30/346 (8,7%)	NA [NA; NA]	12/354 (3,4%)	NA [NA; NA]	2,78 [1,38; 5,58] p=0,0030	2,56 [1,34; 4,88] p=0,0044	5,30% [1,80%; 8,80%] p=0,0029	1,66 [0,81; 3,41] p=0,1671
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	26/346 (7,5%)	NA [NA; NA]	16/354 (4,5%)	NA [NA; NA]	1,71 [0,90; 3,26] p=0,0991	1,65 [0,91; 2,99] p=0,1026	2,90% [-0,60%; 6,40%] p=0,0994	0,93 [0,46; 1,87] p=0,8446
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								

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

<i>Schwerwiegende UE</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	OR [95%-KI] p-Wert^c	RR [95%-KI] p-Wert^c	RD [95%-KI] p-Wert^c	HR [95%-KI] p-Wert^d
Gesamte SOC	24/346 (6,9%)	NA [NA; NA]	19/354 (5,4%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,71; 2,42] p=0,3878	1,29 [0,72; 2,30] p=0,3902	1,60% [-2,00%; 5,20%] p=0,3918	0,69 [0,35; 1,39] p=0,2990
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	24/346 (6,9%)	NA [NA; NA]	9/354 (2,5%)	NA [NA; NA]	2,85 [1,31; 6,22] p=0,0058	2,73 [1,29; 5,77] p=0,0084	4,40% [1,30%; 7,60%] p=0,0059	0,95 [0,38; 2,40] p=0,9218
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	21/346 (6,1%)	NA [NA; NA]	10/354 (2,8%)	NA [NA; NA]	2,21 [1,03; 4,71] p=0,0345	2,15 [1,03; 4,48] p=0,0413	3,30% [0,20%; 6,40%] p=0,0371	1,25 [0,55; 2,85] p=0,5983
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	18/346 (5,2%)	NA [NA; NA]	16/354 (4,5%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,58; 2,30] p=0,6915	1,14 [0,59; 2,21] p=0,6919	0,60% [-2,50%; 3,80%] p=0,6909	0,88 [0,43; 1,78] p=0,7186
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	17/346 (4,9%)	NA [NA; NA]	21/354 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,42; 1,59] p=0,5514	0,83 [0,45; 1,53] p=0,5510	-1,00% [-4,30%; 2,30%] p=0,5502	0,74 [0,38; 1,42] p=0,3660
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	17/346 (4,9%)	NA [NA; NA]	5/354 (1,4%)	NA [NA; NA]	3,54 [1,30; 9,65] p=0,0086	3,46 [1,29; 9,30] p=0,0140	3,50% [0,90%; 6,10%] p=0,0086	1,81 [0,62; 5,33] p=0,2797
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	13/346 (3,8%)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7%)	45,47 [NA; NA]	2,23 [0,84; 5,90] p=0,0963	2,19 [0,85; 5,64] p=0,1048	2,00% [-0,40%; 4,50%] p=0,0977	0,33 [0,07; 1,40] p=0,1318
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	8/346 (2,3%)	NA [NA; NA]	10/354 (2,8%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,32; 2,07] p=0,6535	0,81 [0,32; 2,03] p=0,6544	-0,50% [-2,90%; 1,80%] p=0,6534	0,40 [0,13; 1,27] p=0,1209
a: Analyse-Population: Safety-Population.								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.								

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

<i>Schwerwiegende UE</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	OR [95%-KI] p-Wert^c	RR [95%-KI] p-Wert^c	RD [95%-KI] p-Wert^c	HR [95%-KI] p-Wert^d
<p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>								

Für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,24 [2,17; 4,83]; $p<0,0001$, RR=2,50 [1,81; 3,44]; $p<0,0001$), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,79 [1,23; 2,61]; $p=0,0024$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Pneumonie* (OR=4,88 [2,58; 9,21]; $p<0,0001$, RR=4,17 [2,32; 7,48]; $p<0,0001$), *Bronchitis* (OR=5,24 [1,14; 24,07]; $p=0,0177$, RR=5,07 [1,14; 22,67]; $p=0,0335$), *Infektion der unteren Atemwege* (OR=3,54 [0,95; 13,14]; $p=0,0451$, RR=3,42 [0,95; 12,26]; $p=0,0593$). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Pneumonie* (HR=2,46 [1,29; 4,69]; $p=0,0060$).

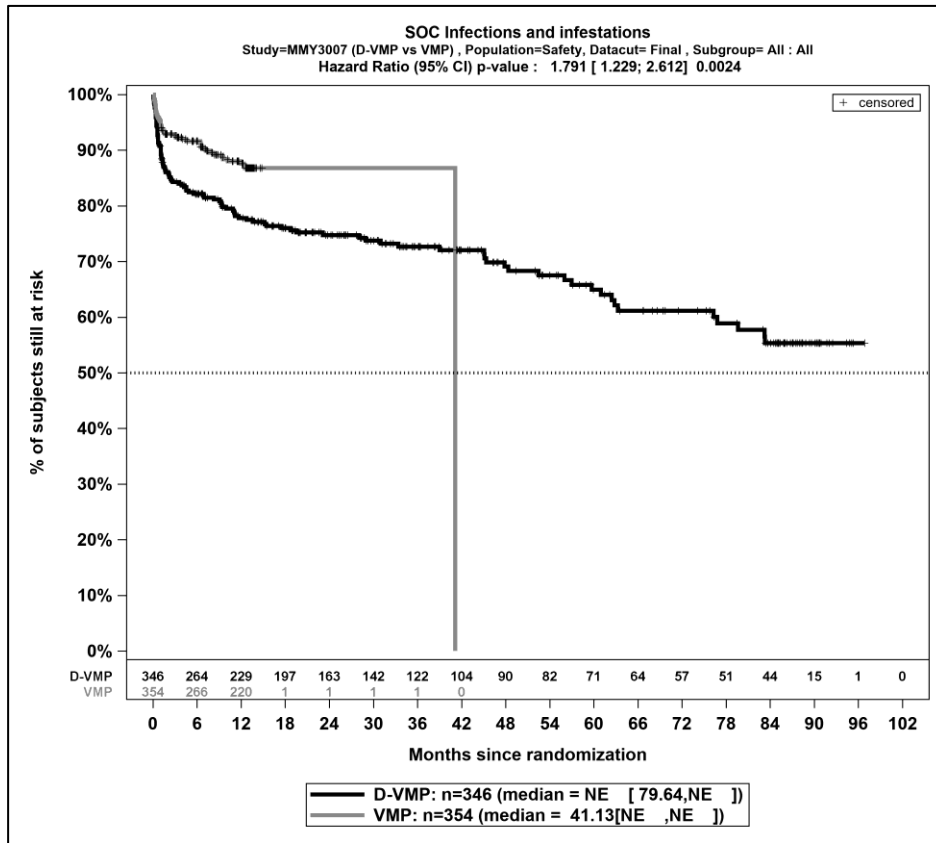
Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,78 [1,38; 5,58]; $p=0,0030$, RR=2,56 [1,34; 4,88]; $p=0,0044$). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,85 [1,31; 6,22]; $p=0,0058$, RR=2,73 [1,29; 5,77]; $p=0,0084$). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,21 [1,03; 4,71]; $p=0,0345$, RR=2,15 [1,03; 4,48]; $p=0,0413$). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,54 [1,30; 9,65]; $p=0,0086$, RR=3,46 [1,29; 9,30]; $p=0,0140$). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

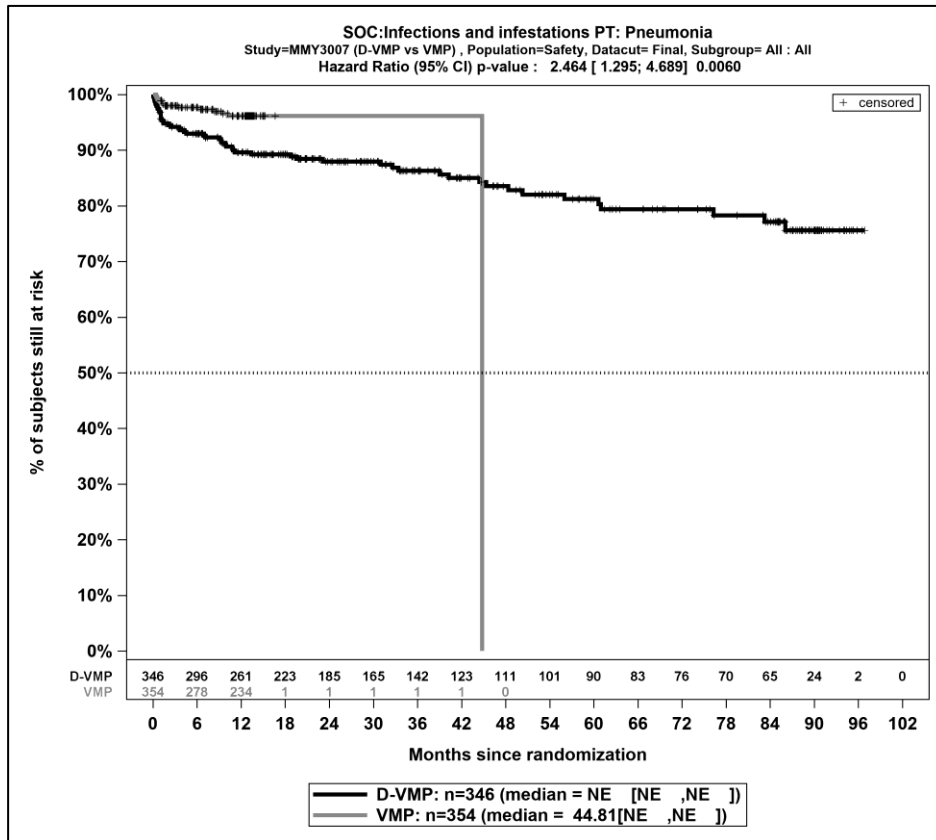
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE befinden sich für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* auf Ebene der signifikanten SOC und PT für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt in Abbildung 4-84 und Abbildung 4-85. Für alle nicht signifikanten SOC und PT befinden sich die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* in Anhang 4-J.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – PT Pneumonie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

Studie OCTANS

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Schwerwiegende UE*, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

<i>Schwerwiegende UE</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (23.12.2022)								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	43/144 (29,9%)	NA [NA; NA]	6/71 (8,5%)	NA [NA; NA]	4,69 [1,88; 11,71] p=0,0004	3,58 [1,58; 8,15] p=0,0023	21,30% [11,50%; 31,10%] p<0,0001	3,10 [1,31; 7,34] p=0,0102
Pneumonie	31/144 (21,5%)	NA [NA; NA]	4/71 (5,6%)	NA [NA; NA]	4,68 [1,56; 14,01] p=0,0032	3,89 [1,40; 10,83] p=0,0092	15,80% [7,30%; 24,40%] p=0,0003	3,37 [1,18; 9,64] p=0,0236
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	10/144 (6,9%)	NA [NA; NA]	8/71 (11,3%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,22; 1,55] p=0,2724	0,60 [0,24; 1,50] p=0,2775	-4,40% [-13,00%; 4,10%] p=0,3075	0,61 [0,24; 1,54] p=0,2939
Thrombozytopenie	10/144 (6,9%)	NA [NA; NA]	6/71 (8,5%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,28; 2,28] p=0,6705	0,81 [0,30; 2,17] p=0,6723	-1,60% [-9,40%; 6,10%] p=0,6813	0,81 [0,29; 2,23] p=0,6784
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	8/144 (5,6%)	NA [NA; NA]	2/71 (2,8%)	NA [NA; NA]	1,94 [0,39; 9,52] p=0,4171	1,89 [0,39; 9,10] p=0,4277	2,50% [-2,80%; 7,70%] p=0,3621	1,13 [0,22; 5,87] p=0,8826
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	8/144 (5,6%)	NA [NA; NA]	3/71 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,34; 5,22] p=0,6764	1,32 [0,35; 4,92] p=0,6777	1,30% [-4,60%; 7,30%] p=0,6607	1,31 [0,35; 4,97] p=0,6867
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								

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

Schwerwiegende UE	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Gesamte SOC	6/144 (4,2%)	NA [NA; NA]	5/71 (7,0%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,15; 1,85] p=0,3161	0,55 [0,16; 1,80] p=0,3202	-3,20% [-9,90%; 3,50%] p=0,3513	0,42 [0,12; 1,45] p=0,1706
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	4/71 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,12 [0,01; 1,14] p=0,0321	0,14 [0,02; 1,15] p=0,0670	-4,70% [-10,20%; 0,70%] p=0,0885	0,13 [0,01; 1,17] p=0,0691

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) 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) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

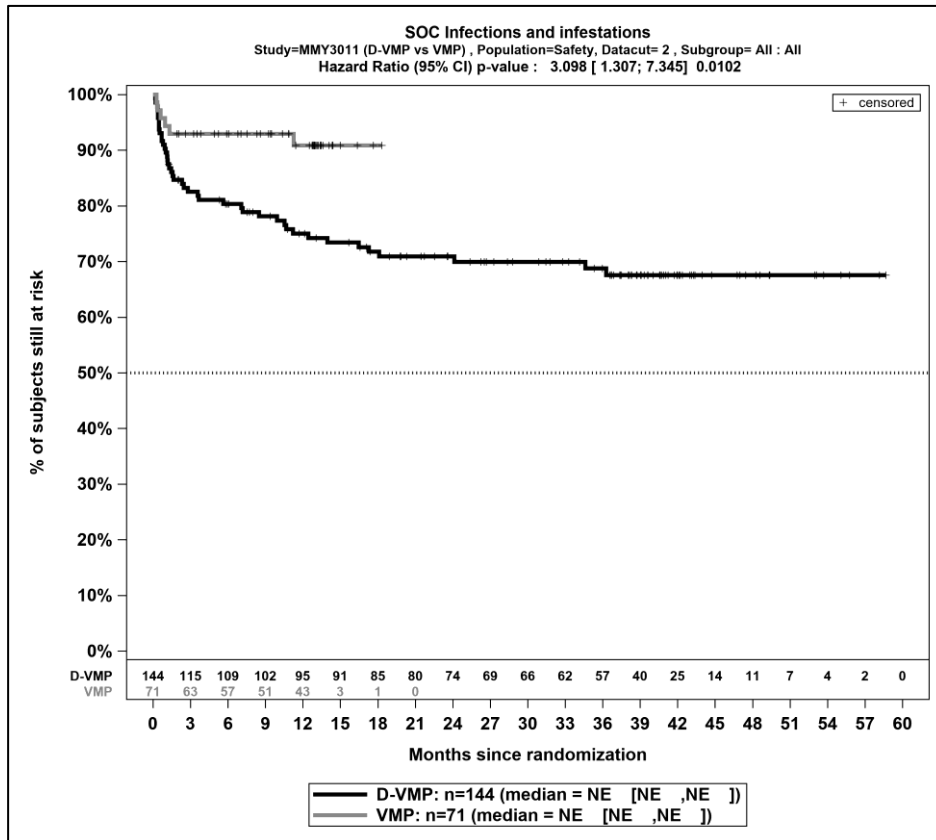
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=4,69 [1,88; 11,71]; p=0,0004, RR=3,58 [1,58; 8,15]; p=0,0023), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=3,10 [1,31; 7,34]; p=0,0102). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Pneumonie* (OR=4,68 [1,56; 14,01]; p=0,0032, RR=3,89 [1,40; 10,83]; p=0,0092). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Pneumonie* (HR=3,37 [1,18; 9,64]; p=0,0236).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,12 [0,01; 1,14]; p=0,0321, RR=0,14 [0,02; 1,15]; p=0,0670). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

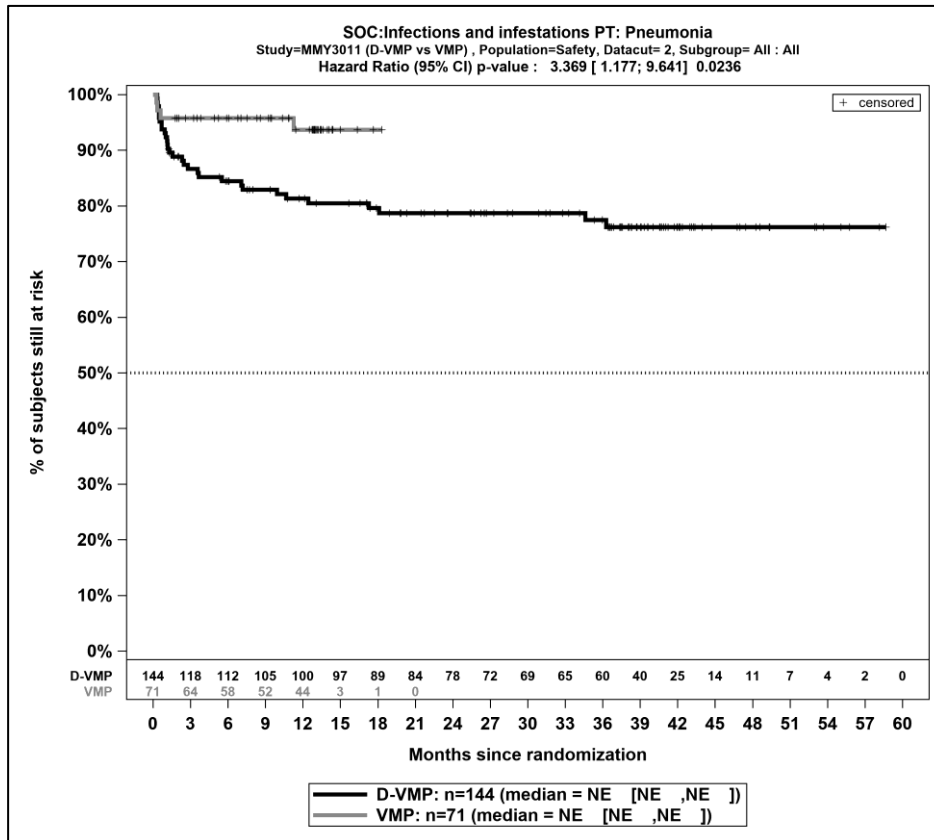
Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie OCTANS befinden sich für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* auf Ebene der signifikanten SOC und PT für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt in Abbildung 4-86 und Abbildung 4-87. Für alle nicht signifikanten SOC und PT befinden sich die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* in Anhang 4-G.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – PT Pneumonie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

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.

Nicht zutreffend.

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)**Studie ALCYONE**

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	7/346 (2,0%)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,40; 3,60] p=0,7509	1,19 [0,40; 3,59] p=0,7536	0,30% [-1,70%; 2,30%] p=0,7519	0,43 [0,11; 1,73] p=0,2356
Pneumonie	4/346 (1,2%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	3,97 [0,44; 35,66] p=0,1846	3,97 [0,44; 35,79] p=0,2197	0,80% [-0,40%; 2,10%] p=0,1836	0,99 [0,06; 15,92] p=0,9971
Infektion der oberen Atemwege	2/346 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,40%] p=0,1570	NA [NA; NA] NA
Meningitis durch Pneumokokken	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,06; 16,32] p=0,9932	1,01 [0,06; 16,46] p=0,9932	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9932	NA [NA; NA] p=0,9975
Enterokokken-Bakteriämie	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3238	NA [NA; NA] p=0,9984
Beckeninfektion	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3183	NA [NA; NA] p=0,9984
Pneumonie durch Bakterien	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3238	NA [NA; NA] p=0,9984
Tuberkulose Pleuritis	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3238	NA [NA; NA] p=0,9984

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	6/346 (1,7%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	6,13 [0,73; 51,23] p=0,0580	6,00 [0,73; 49,41] p=0,0958	1,40% [0,00%; 2,90%] p=0,0576	2,54 [0,26; 24,82] p=0,4222
Akute myeloische Leukämie	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Gallengangkarzinom	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3111	NA [NA; NA] NA
Kolorektales Adenokarzinom	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Adenokarzinom der Speiseröhre	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Nierenzellkarzinom	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3325	NA [NA; NA] NA
Plattenepithelkarzinom der Lunge	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3150	NA [NA; NA] NA
Adenokarzinom des Kolons	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3138	NA [NA; NA] p=0,9975
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	4/346 (1,2%)	NA [NA; NA]	4/354 (1,1%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,25; 4,18] p=0,9824	1,02 [0,26; 4,04] p=0,9823	0,00% [-1,50%; 1,60%] p=0,9822	0,69 [0,15; 3,09] p=0,6265
Akute respiratorische Insuffizienz	2/346 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,40%] p=0,1598	NA [NA; NA] NA

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Dyspnoe	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Pneumonitis	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Tachypnoe	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Giemen	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Epistaxis	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3138	NA [NA; NA] p=0,9975
Interstitielle Lungenerkrankung	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3224	NA [NA; NA] p=0,9984
Pneumothorax spontan	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3238	NA [NA; NA] p=0,9984
Lungenembolie	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3138	NA [NA; NA] p=0,9975
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	3/346 (0,9%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	3,06 [0,32; 29,45] p=0,3082	3,03 [0,32; 28,58] p=0,3320	0,60% [-0,50%; 1,70%] p=0,3102	1,83 [0,17; 20,23] p=0,6235
Anämie	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,07; 16,15] p=0,9805	1,03 [0,07; 15,77] p=0,9805	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9807	0,98 [0,06; 15,73] p=0,9893
Neutropenie	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Thrombozytopenie	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,28] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,70] p=1,0000	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=1,0000	0,84 [0,05; 13,45] p=0,9017
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	2/346 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,40%] p=0,1585	NA [NA; NA] NA
Vorhofflimmern	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Herzinsuffizienz akut	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	2/346 (0,6%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	2,05 [0,19; 22,19] p=0,5432	2,05 [0,19; 21,93] p=0,5518	0,30% [-0,70%; 1,30%] p=0,5474	1,00 [0,06; 16,00] p=1,0000
Abdominalschmerz	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3150	NA [NA; NA] NA
Rektalblutung	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3111	NA [NA; NA] NA
Erbrechen	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3138	NA [NA; NA] p=0,9975
Untersuchungen								
Gesamte SOC	2/346 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,40%] p=0,1585	NA [NA; NA] NA
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	OR [95%-KI] p-Wert^c	RR [95%-KI] p-Wert^c	RD [95%-KI] p-Wert^c	HR [95%-KI] p-Wert^d
Sauerstoffsättigung erniedrigt	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	4/354 (1,1%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,03; 2,23] p=0,1807	0,25 [0,03; 2,22] p=0,2138	-0,90% [-2,10%; 0,40%] p=0,1755	0,26 [0,03; 2,29] p=0,2228
Ermüdung	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,05; 5,84] p=0,5929	0,52 [0,04; 5,99] p=0,5995	-0,30% [-1,20%; 0,70%] p=0,5876	0,54 [0,05; 5,95] p=0,6143
Generalisiertes Ödem	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3138	NA [NA; NA] p=0,9984
Unwohlsein	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3138	NA [NA; NA] p=0,9984
Multiorgandysfunktionssyndrom	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3013	NA [NA; NA] p=0,9984
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,07; 16,17] p=0,9774	1,04 [0,07; 15,74] p=0,9774	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9777	0,63 [0,04; 10,88] p=0,7523
Marasmus	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3098	NA [NA; NA] NA
Tumorlysesyndrom	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3138	NA [NA; NA] p=0,9984
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3160	NA [NA; NA] NA

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Rückenschmerzen	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3160	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	13/354 (3,7%)	NA [NA; NA]	0,08 [0,01; 0,59] p=0,0015	0,08 [0,01; 0,61] p=0,0152	-3,30% [-5,40%; -1,30%] p=0,0013	0,08 [0,01; 0,59] p=0,0135
Morbus Parkinson	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3164	NA [NA; NA] NA
Ataxie	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3425	NA [NA; NA] p=0,9984
Hirnfarkt	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3138	NA [NA; NA] p=0,9975
Ischämischer Schlaganfall	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3138	NA [NA; NA] p=0,9975
Neuralgie	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60% [-1,40%; 0,20%] p=0,1518	NA [NA; NA] p=0,9977
Parästhesie	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3183	NA [NA; NA] p=0,9984
Periphere motorische Neuropathie	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3138	NA [NA; NA] p=0,9984
Periphere sensorische Neuropathie	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,70% [-3,00%; -0,30%] p=0,0144	NA [NA; NA] p=0,9960
Psychiatrische Erkrankungen								

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Gesamte SOC	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Agitiertheit	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,05; 5,61] p=0,5772	0,52 [0,05; 5,48] p=0,5840	-0,30% [-1,30%; 0,70%] p=0,5785	NA [NA; NA] p=0,9964
Nierenversagen	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3111	NA [NA; NA] NA
Akute Nierenschädigung	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3138	NA [NA; NA] p=0,9975
Chronische Nierenerkrankung	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3138	NA [NA; NA] p=0,9975
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3111	NA [NA; NA] NA
Hypovolämischer Schock	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3111	NA [NA; NA] NA
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3224	NA [NA; NA] p=0,9984
Oberschenkelfraktur	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3224	NA [NA; NA] p=0,9984

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	OR [95%-KI] p-Wert^c	RR [95%-KI] p-Wert^c	RD [95%-KI] p-Wert^c	HR [95%-KI] p-Wert^d
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60% [-1,30%; 0,20%] p=0,1579	NA [NA; NA] p=0,9977
Erythema multiforme	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3238	NA [NA; NA] p=0,9984
Ausschlag	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3138	NA [NA; NA] p=0,9984

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

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

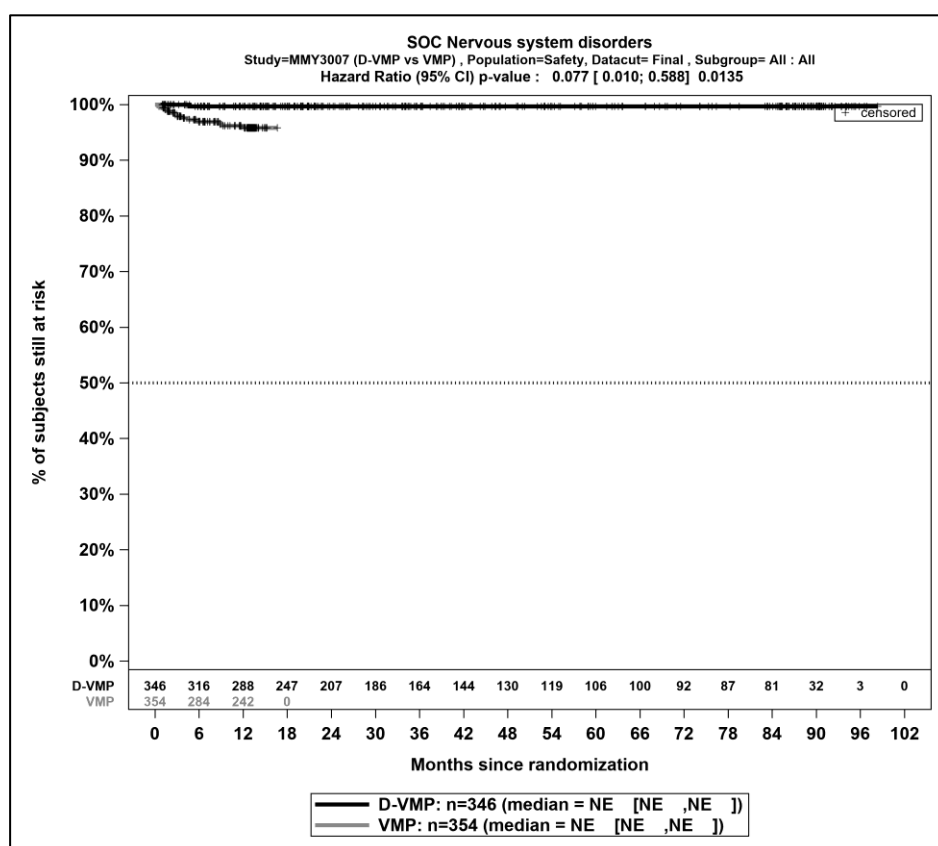
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für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

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,08 [0,01; 0,59]; p=0,0015, RR=0,08 [0,01; 0,61]; p=0,0152). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 0,08 [0,01; 0,59]; p=0,0135.

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie OCTANS befinden sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* auf Ebene der signifikanten SOC und PT für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt in Abbildung 4-88. Für alle nicht signifikanten SOC und PT befinden sich die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* in Anhang 4-J.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – SOC *Erkrankungen des Nervensystems*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

Studie OCTANS

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (23.12.2022)								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	3/144 (2,1%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,14; 14,63] p=0,7554	1,45 [0,14; 15,37] p=0,7568	0,60% [-2,90%; 4,20%] p=0,7356	1,43 [0,15; 13,82] p=0,7568
Arthritis infektiös	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3143	NA [NA; NA] NA
Pneumonie	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,70%; 1,80%] p=0,3687	NA [NA; NA] NA
Septischer Schock	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,03; 8,58] p=0,6452	0,52 [0,03; 8,93] p=0,6510	-0,70% [-3,70%; 2,40%] p=0,6731	0,53 [0,03; 8,43] p=0,6508
Neutropenische Sepsis	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-4,10%; 1,30%] p=0,3236	NA [NA; NA] p=0,9976
Nosokomialinfektion	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-4,10%; 1,30%] p=0,3236	NA [NA; NA] p=0,9976
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,70%; 1,80%] p=0,3687	NA [NA; NA] NA
Ileus paralytisch	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,70%; 1,80%] p=0,3687	NA [NA; NA] NA

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3143	NA [NA; NA] NA
Pankreaskarzinom	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3143	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3143	NA [NA; NA] NA
Hirnblutung	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3143	NA [NA; NA] NA
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/71 (2,8%)	17,48 [17,48; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,80% [-6,70%; 1,00%] p=0,1520	NA [NA; NA] p=0,9980
Arteriosklerose der Koronararterie	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [17,48; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-4,10%; 1,30%] p=0,3145	NA [NA; NA] p=1,0000
Myokardinfarkt	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-4,10%; 1,30%] p=0,3145	NA [NA; NA] p=0,9977
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-4,10%; 1,30%] p=0,3236	NA [NA; NA] p=0,9976
Akute Nierenschädigung	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-4,10%; 1,30%] p=0,3236	NA [NA; NA] p=0,9976
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	OR [95%-KI] p-Wert^c	RR [95%-KI] p-Wert^c	RD [95%-KI] p-Wert^c	HR [95%-KI] p-Wert^d
Gesamte SOC	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-4,10%; 1,30%] p=0,3145	NA [NA; NA] p=0,9977
Lungenembolie	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-4,10%; 1,30%] p=0,3145	NA [NA; NA] p=0,9977

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) 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) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) keine signifikanten SOC oder PT.

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.

Nicht zutreffend.

UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)**Studie ALCYONE**

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente) ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)								
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	11/346 (3,2%)	NA [NA; NA]	16/354 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,32; 1,53] p=0,3664	0,71 [0,33; 1,50] p=0,3700	-1,30% [-4,20%; 1,50%] p=0,3660	0,69 [0,32; 1,49] p=0,3440
Periphere sensorische Neuropathie	5/346 (1,4%)	NA [NA; NA]	7/354 (2,0%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,23; 2,32] p=0,5916	0,73 [0,23; 2,30] p=0,5925	-0,50% [-2,40%; 1,40%] p=0,5892	0,70 [0,22; 2,23] p=0,5505
Neuralgie	3/346 (0,9%)	NA [NA; NA]	4/354 (1,1%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,17; 3,42] p=0,7199	0,76 [0,17; 3,33] p=0,7195	-0,30% [-1,70%; 1,20%] p=0,7193	0,75 [0,17; 3,36] p=0,7048
Periphere sensomotorische Neuropathie	2/346 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,40%] p=0,1514	NA [NA; NA] NA
Somnolenz	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3111	NA [NA; NA] NA
Parästhesie	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,06; 16,55] p=0,9829	1,03 [0,06; 16,62] p=0,9829	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9829	1,01 [0,06; 16,08] p=0,9969
Morbus Parkinson	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3164	NA [NA; NA] NA
Periphere motorische Neuropathie	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/354 (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	1,03 [0,06; 16,50] p=0,9830

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Ataxie	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3425	NA [NA; NA] p=0,9984
Hirninfarkt	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3138	NA [NA; NA] p=0,9975
Ischämischer Schlaganfall	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3138	NA [NA; NA] p=0,9975
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	8/346 (2,3%)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,47; 4,01] p=0,5584	1,37 [0,47; 3,99] p=0,5635	0,60% [-1,50%; 2,70%] p=0,5602	0,73 [0,22; 2,41] p=0,6075
Pneumonie	5/346 (1,4%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	5,00 [0,58; 42,84] p=0,1023	5,00 [0,58; 42,76] p=0,1416	1,10% [-0,20%; 2,50%] p=0,1025	2,04 [0,18; 22,51] p=0,5605
Infektion der oberen Atemwege	2/346 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,40%] p=0,1570	NA [NA; NA] NA
Zystitis	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Otitis media	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Sepsis	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Enterokokken-Bakteriämie	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3238	NA [NA; NA] p=0,9984
Meningitis durch Pneumokokken	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3168	NA [NA; NA] p=0,9975

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Beckeninfektion	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3183	NA [NA; NA] p=0,9984
Pneumonie durch Bakterien	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3238	NA [NA; NA] p=0,9984
Tuberkulöse Pleuritis	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3238	NA [NA; NA] p=0,9984
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	6/346 (1,7%)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6%)	45,47 [NA; NA]	3,05 [0,61; 15,30] p=0,1551	3,00 [0,61; 14,70] p=0,1755	1,10% [-0,40%; 2,70%] p=0,1546	0,86 [0,12; 6,04] p=0,8790
Akute myeloische Leukämie	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	45,47 [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,28] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,70] p=1,0000	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=1,0000	NA [NA; NA] p=1,0000
Gallengangkarzinom	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3111	NA [NA; NA] NA
Kolorektales Adenokarzinom	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Adenokarzinom der Speiseröhre	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Nierenzellkarzinom	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3325	NA [NA; NA] NA
Plattenepithelkarzinom der Lunge	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3150	NA [NA; NA] NA
Adenokarzinom des Kolons	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3138	NA [NA; NA] p=0,9975

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	6/346 (1,7%)	NA [NA; NA]	4/354 (1,1%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,43; 5,59] p=0,5053	1,53 [0,43; 5,41] p=0,5071	0,60% [-1,20%; 2,30%] p=0,5030	1,18 [0,32; 4,43] p=0,8048
Akute respiratorische Insuffizienz	2/346 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,40%] p=0,1598	NA [NA; NA] NA
Dyspnoe	2/346 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,40%] p=0,1570	NA [NA; NA] NA
Giemen	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Bronchospasmus	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3160	NA [NA; NA] NA
Pneumonitis	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Tachypnoe	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Epistaxis	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3138	NA [NA; NA] p=0,9975
Interstitielle Lungenerkrankung	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3224	NA [NA; NA] p=0,9984
Pneumothorax spontan	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3238	NA [NA; NA] p=0,9984
Lungenembolie	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3138	NA [NA; NA] p=0,9975

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	5/346 (1,4%)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6%)	NA [NA; NA]	2,59 [0,50; 13,26] p=0,2350	2,57 [0,51; 12,86] p=0,2518	0,90% [-0,60%; 2,40%] p=0,2394	1,91 [0,35; 10,43] p=0,4563
Thrombozytopenie	3/346 (0,9%)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,26; 9,25] p=0,6221	1,55 [0,27; 8,92] p=0,6244	0,30% [-0,90%; 1,60%] p=0,6256	1,40 [0,23; 8,37] p=0,7149
Anämie	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,05; 5,60] p=0,5763	0,52 [0,05; 5,48] p=0,5840	-0,30% [-1,30%; 0,70%] p=0,5785	0,49 [0,04; 5,37] p=0,5567
Neutropenie	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	4/346 (1,2%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10% [0,00%; 2,30%] p=0,0452	NA [NA; NA] NA
Vorhofflimmern	2/346 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,40%] p=0,1585	NA [NA; NA] NA
Herzinsuffizienz akut	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Sinusbradykardie	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3164	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	3/346 (0,9%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	3,00 [0,32; 28,49] p=0,3170	3,00 [0,31; 28,81] p=0,3411	0,60% [-0,60%; 1,70%] p=0,3180	1,62 [0,14; 18,32] p=0,6976
Abdominalschmerz	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3150	NA [NA; NA] NA

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Rektalblutung	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3111	NA [NA; NA] NA
Ulzerative Gastritis	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3325	NA [NA; NA] NA
Erbrechen	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3138	NA [NA; NA] NA
Untersuchungen								
Gesamte SOC	2/346 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,40%] p=0,1585	NA [NA; NA] NA
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Sauerstoffsättigung erniedrigt	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	2/346 (0,6%)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,14; 7,32] p=0,9840	1,02 [0,14; 7,39] p=0,9840	0,00% [-1,10%; 1,10%] p=0,9840	0,51 [0,05; 5,58] p=0,5776
Dermatitis	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Erythematöser Hautausschlag	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Erythema multiforme	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3238	NA [NA; NA] p=0,9984

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Ausschlag	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3138	NA [NA; NA] p=0,9984
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	2/346 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,40%] p=0,1514	NA [NA; NA] NA
Hypotonie	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3111	NA [NA; NA] NA
Hypovolämischer Schock	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3111	NA [NA; NA] NA
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen								
Gesamte SOC	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Hypertrophische Kardiomyopathie	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	4/354 (1,1%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,03; 2,23] p=0,1807	0,25 [0,03; 2,22] p=0,2138	-0,90% [-2,10%; 0,40%] p=0,1755	0,26 [0,03; 2,29] p=0,2228
Ermüdung	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,05; 5,84] p=0,5929	0,52 [0,04; 5,99] p=0,5995	-0,30% [-1,20%; 0,70%] p=0,5876	0,54 [0,05; 5,95] p=0,6143
Generalisiertes Ödem	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3138	NA [NA; NA] p=0,9984
Unwohlsein	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3138	NA [NA; NA] p=0,9984

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Multiorgandysfunktionssyndrom	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3013	NA [NA; NA] p=0,9984
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,07; 17,14] p=0,9580	1,08 [0,07; 17,09] p=0,9580	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9581	1,07 [0,07; 17,05] p=0,9636
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	1/346(0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3098	NA [NA; NA] NA
Oberschenkelfraktur	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3224	NA [NA; NA] p=0,9984
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,05; 5,65] p=0,5793	0,52 [0,05; 5,47] p=0,5860	-0,30% [-1,20%; 0,70%] p=0,5811	0,36 [0,03; 4,17] p=0,4124
Marasmus	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3098	NA [NA; NA] NA
Hypoalbuminämie	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3138	NA [NA; NA] p=0,9975
Tumorlysesyndrom	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3138	NA [NA; NA] p=0,9984
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Agitiertheit	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	OR [95%-KI] p-Wert^c	RR [95%-KI] p-Wert^c	RD [95%-KI] p-Wert^c	HR [95%-KI] p-Wert^d
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,05; 5,61] p=0,5772	0,52 [0,05; 5,48] p=0,5840	-0,30% [-1,30%; 0,70%] p=0,5785	NA [NA; NA] p=0,9964
Nierenversagen	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3111	NA [NA; NA] NA
Akute Nierenschädigung	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3138	NA [NA; NA] p=0,9975
Chronische Nierenerkrankung	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3138	NA [NA; NA] p=0,9975
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths								
Gesamte SOC	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3172	NA [NA; NA] p=0,9975
Vertigo	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3172	NA [NA; NA] p=0,9975
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* (≥ 1 *Therapiekomponente*) keine signifikanten SOC oder PT.

Studie OCTANS

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente) ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (23.12.2022)								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	8/144 (5,6%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	4,09 [0,50; 33,76] p=0,1646	4,01 [0,48; 33,65] p=0,2010	4,10% [-0,50%; 8,70%] p=0,0836	3,28 [0,40; 26,73] p=0,2667
Pneumonie	6/144 (4,2%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00% [0,80%; 7,30%] p=0,0144	NA [NA; NA] NA
Septischer Schock	2/144 (1,4%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,09; 12,45] p=0,9537	1,07 [0,10; 11,80] p=0,9534	0,10% [-3,20%; 3,40%] p=0,9526	1,08 [0,10; 11,96] p=0,9478
Arthritis infektiös	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3143	NA [NA; NA] NA
Neutropenische Sepsis	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-4,10%; 1,30%] p=0,3236	NA [NA; NA] p=0,9976
Nosokomialinfektion	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-4,10%; 1,30%] p=0,3236	NA [NA; NA] p=0,9976
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	4/144 (2,8%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,80% [0,10%; 5,50%] p=0,0439	NA [NA; NA] NA
Hirnblutung	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3143	NA [NA; NA] NA

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Neurotoxizität	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,70%; 1,90%] p=0,3520	NA [NA; NA] NA
Periphere sensomotorische Neuropathie	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80% [-0,70%; 2,20%] p=0,2974	NA [NA; NA] NA
Erkrankung des VI. Hirnnervs	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3143	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	3/144 (2,1%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,00% [-0,30%; 4,30%] p=0,0862	NA [NA; NA] NA
Abdominalschmerz	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3143	NA [NA; NA] NA
Enterokolitis	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80% [-0,70%; 2,20%] p=0,2974	NA [NA; NA] NA
Ileus paralytisch	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,70%; 1,80%] p=0,3687	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	2/144 (1,4%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,30% [-0,60%; 3,20%] p=0,1692	NA [NA; NA] NA
Thrombozytopenie	2/144 (1,4%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,30% [-0,60%; 3,20%] p=0,1692	NA [NA; NA] NA
Leukopenie	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,70%; 1,90%] p=0,3520	NA [NA; NA] NA

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	OR [95%-KI] p-Wert^c	RR [95%-KI] p-Wert^c	RD [95%-KI] p-Wert^c	HR [95%-KI] p-Wert^d
Neutropenie	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,70%; 1,90%] p=0,3520	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	2/144 (1,4%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,09; 11,51] p=0,9768	1,04 [0,10; 10,87] p=0,9767	0,10% [-3,30%; 3,40%] p=0,9767	0,53 [0,03; 8,43] p=0,6508
Hypoxie	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80% [-0,70%; 2,20%] p=0,2974	NA [NA; NA] NA
Respiratorische Insuffizienz	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3143	NA [NA; NA] NA
Lungenembolie	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-4,10%; 1,30%] p=0,3145	NA [NA; NA] p=0,9977
Untersuchungen								
Gesamte SOC	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3143	NA [NA; NA] NA
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3143	NA [NA; NA] NA
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	2/71 (2,8%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,02; 2,97] p=0,2457	0,27 [0,03; 2,82] p=0,2754	-2,00% [-6,10%; 2,00%] p=0,3313	0,23 [0,02; 2,49] p=0,2246
Knochenschmerzen	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80% [-0,70%; 2,20%] p=0,2974	NA [NA; NA] NA
Pathologische Fraktur	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-4,10%; 1,30%] p=0,3145	NA [NA; NA] p=0,9979

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Raumforderung an der Wirbelsäule	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-4,10%; 1,30%] p=0,3236	NA [NA; NA] p=0,9977
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3143	NA [NA; NA] NA
Pankreaskarzinom	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3143	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,70%; 1,80%] p=0,3687	NA [NA; NA] NA
Ausschlag	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,70%; 1,80%] p=0,3687	NA [NA; NA] NA
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/71 (2,8%)	17,48 [17,48; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,80% [-6,70%; 1,00%] p=0,1520	NA [NA; NA] p=0,9980
Arteriosklerose der Koronararterie	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [17,48; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-4,10%; 1,30%] p=0,3145	NA [NA; NA] p=1,0000
Myokardinfarkt	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-4,10%; 1,30%] p=0,3145	NA [NA; NA] p=0,9977
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-4,10%; 1,30%] p=0,3236	NA [NA; NA] p=0,9976

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

<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b	OR [95%-KI] p-Wert^c	RR [95%-KI] p-Wert^c	RD [95%-KI] p-Wert^c	HR [95%-KI] p-Wert^d
Akute Nierenschädigung	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-4,10%; 1,30%] p=0,3236	NA [NA; NA] p=0,9976

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) 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) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* (≥ 1 Therapiekomponente) keine signifikanten SOC oder PT.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.11.3 UE von besonderem Interesse**Studie ALCYONE**

Tabelle 4-121: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen (nur für den D-VMP-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen								
ALCYONE	99/346 (28,6%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,60% [23,80%; 33,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen								
ALCYONE	17/346 (4,9%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,90% [2,60%; 7,20%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen								
ALCYONE	8/346 (2,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,30% [0,70%; 3,90%] p=0,0041	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen								
ALCYONE	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen								
ALCYONE	5/346 (1,4%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,50% [0,20%; 2,70%] p=0,0240	NA [NA; NA] NA
a: Analyse-Population: Safety-Population.								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.								

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

UE von besonderem Interesse – <i>Infusionsreaktionen</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 99 Ereignisse (28,6%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=28,60% [23,80%; 33,40%]; $p<0,0001$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

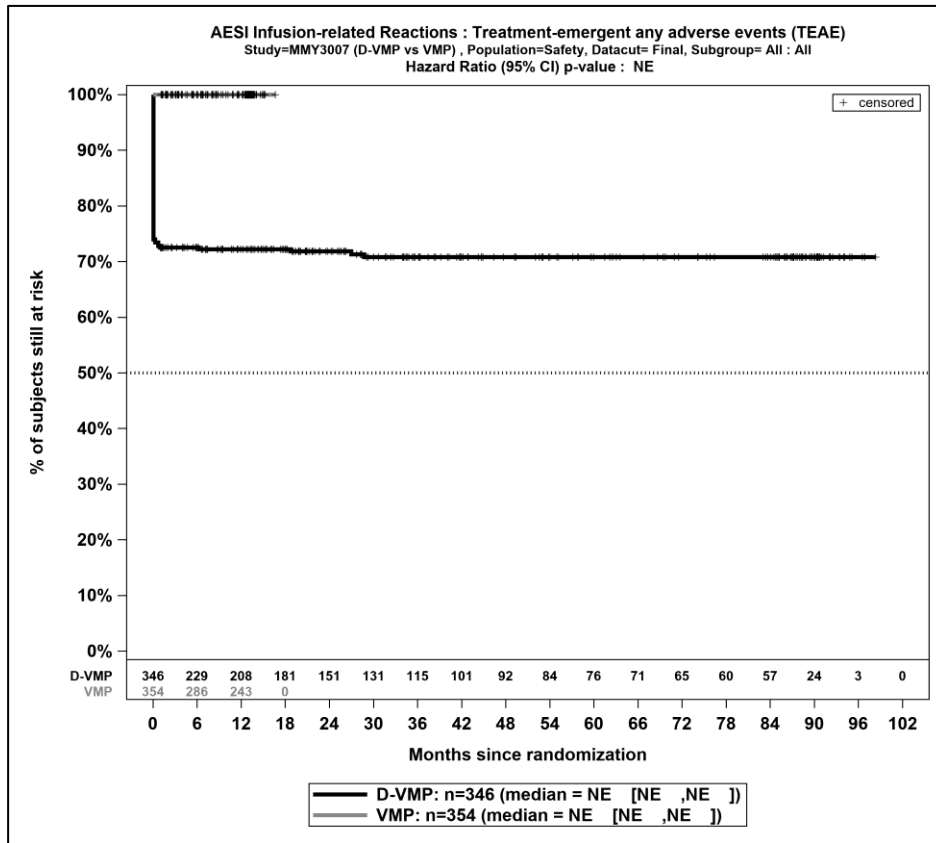
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 17 Ereignisse (4,9%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=4,90% [2,60%; 7,20%]; $p<0,0001$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (2,3%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=2,30% [0,70%; 3,90%]; $p=0,0041$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (1,4%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=1,50% [0,20%; 2,70%]; $p=0,0240$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

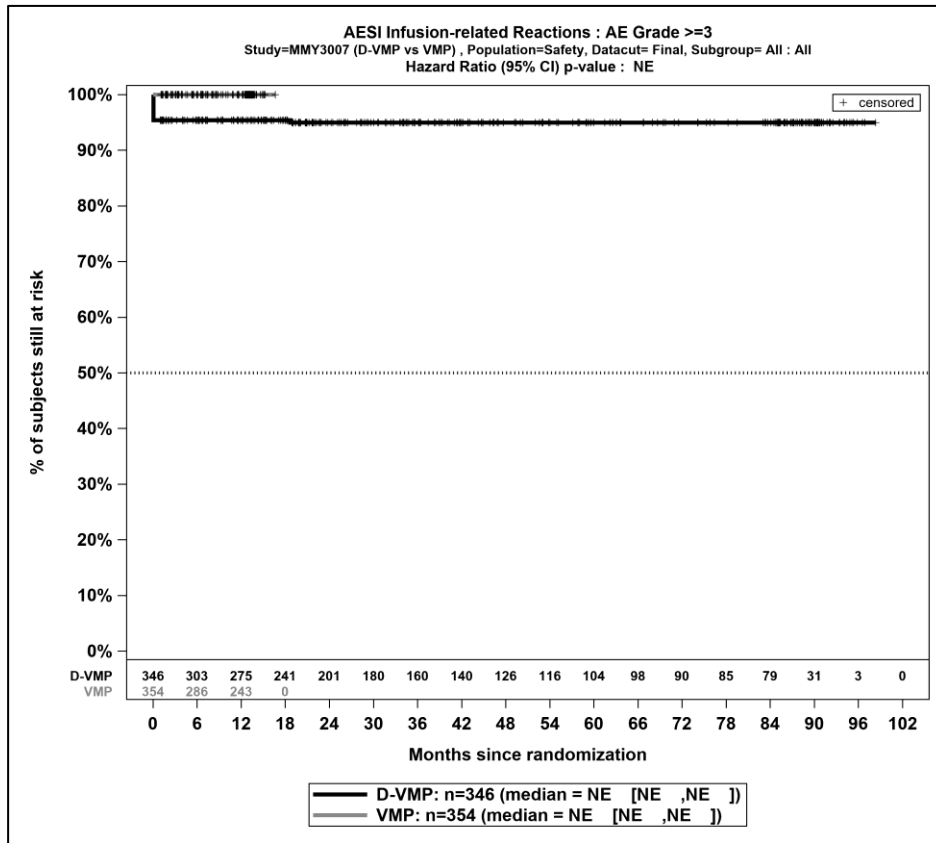
Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen* für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-89 bis Abbildung 4-93.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

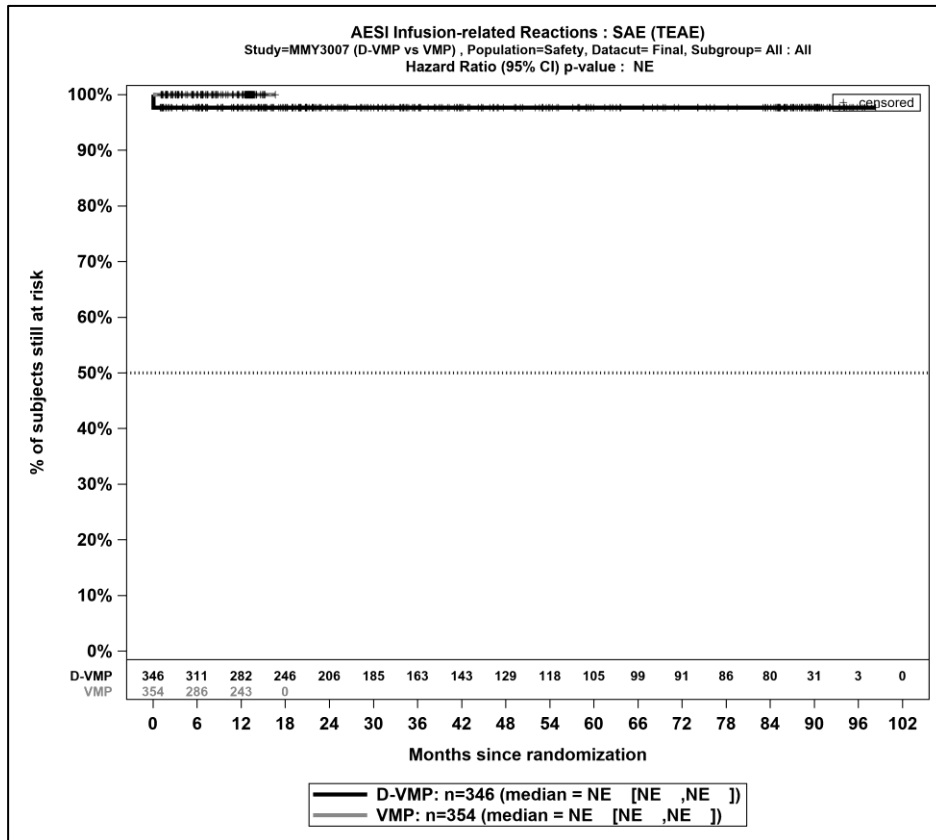
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

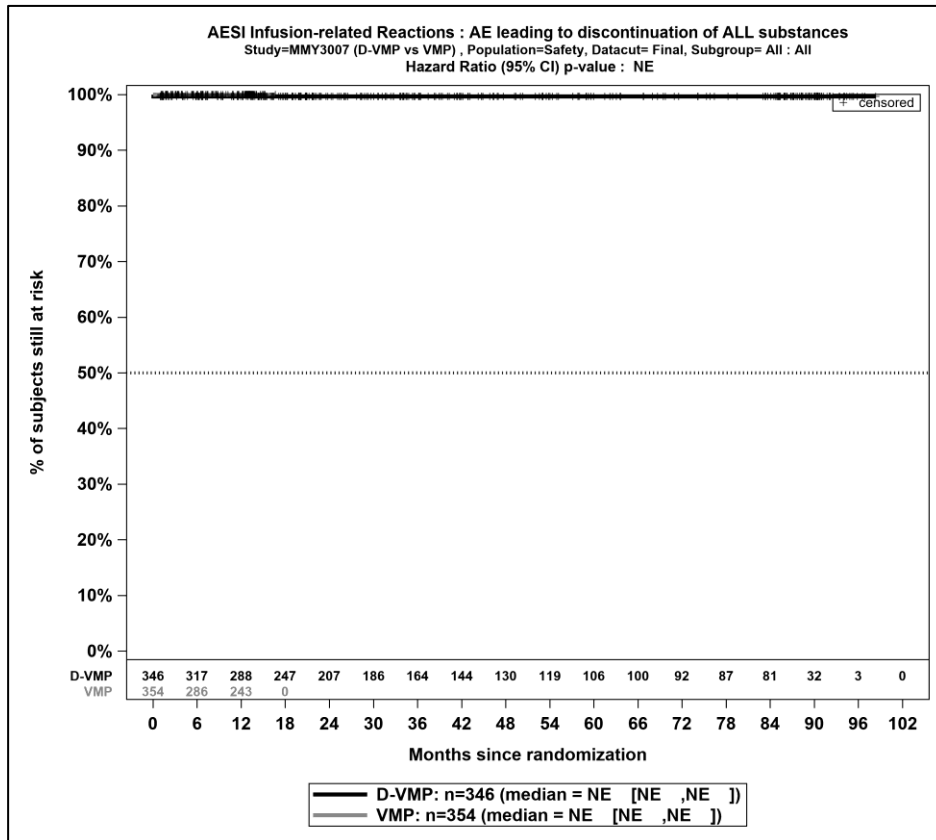
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

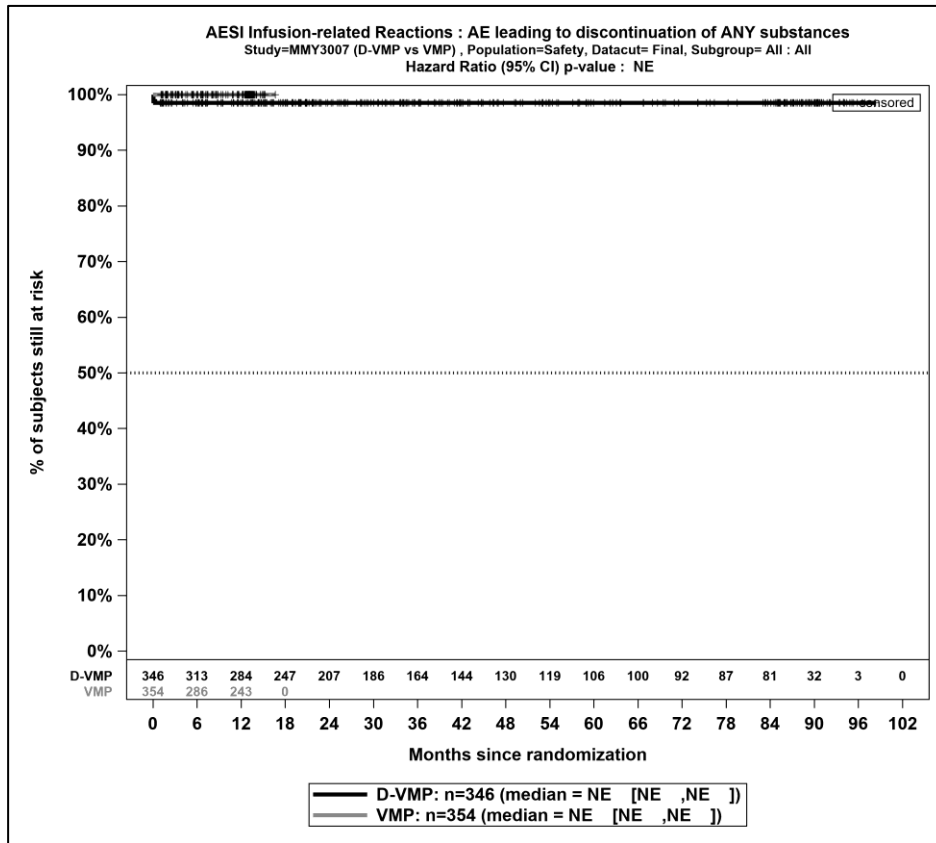
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - *UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* - *UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

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

Tabelle 4-122: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
ALCYONE	262/346 (75,7%)	6,37 [4,76; 8,35]	171/354 (48,3%)	10,64 [8,21; NA]	3,30 [2,39; 4,56] p<0,0001	1,57 [1,39; 1,77] p<0,0001	27,40% [20,50%; 34,30%] p<0,0001	1,43 [1,17; 1,75] p=0,0005
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
ALCYONE	108/346 (31,2%)	NA [76,52; NA]	53/354 (15,0%)	41,13 [NA; NA]	2,63 [1,80; 3,82] p<0,0001	2,09 [1,56; 2,81] p<0,0001	16,30% [10,20%; 22,40%] p<0,0001	1,43 [1,00; 2,04] p=0,0484
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
ALCYONE	105/346 (30,3%)	NA [79,64; NA]	43/354 (12,1%)	41,13 [NA; NA]	3,24 [2,17; 4,83] p<0,0001	2,50 [1,81; 3,44] p<0,0001	18,20% [12,30%; 24,10%] p<0,0001	1,79 [1,23; 2,61] p=0,0024
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
ALCYONE	7/346 (2,0%)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,40; 3,60] p=0,7509	1,19 [0,40; 3,59] p=0,7536	0,30% [-1,70%; 2,30%] p=0,7519	0,43 [0,11; 1,73] p=0,2356
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
ALCYONE	8/346 (2,3%)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,47; 4,01] p=0,5584	1,37 [0,47; 3,99] p=0,5635	0,60% [-1,50%; 2,70%] p=0,5602	0,73 [0,22; 2,41] p=0,6075
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p>								

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

UE von besonderem Interesse – <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* im Behandlungsarm 262 Ereignisse (75,7%) und im Kontrollarm 171 Ereignisse (48,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,30 [2,39; 4,56]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=1,57 [1,39; 1,77]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=27,40% [20,50%; 34,30%]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,37 Monate im Behandlungsarm und 10,64 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,43 [1,17; 1,75]; $p=0,0005$).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* im Behandlungsarm 108 Ereignisse (31,2%) und im Kontrollarm 53 Ereignisse (15,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,63 [1,80; 3,82]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=2,09 [1,56; 2,81]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=16,30% [10,20%; 22,40%]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 41,13 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,43 [1,00; 2,04]; $p=0,0484$).

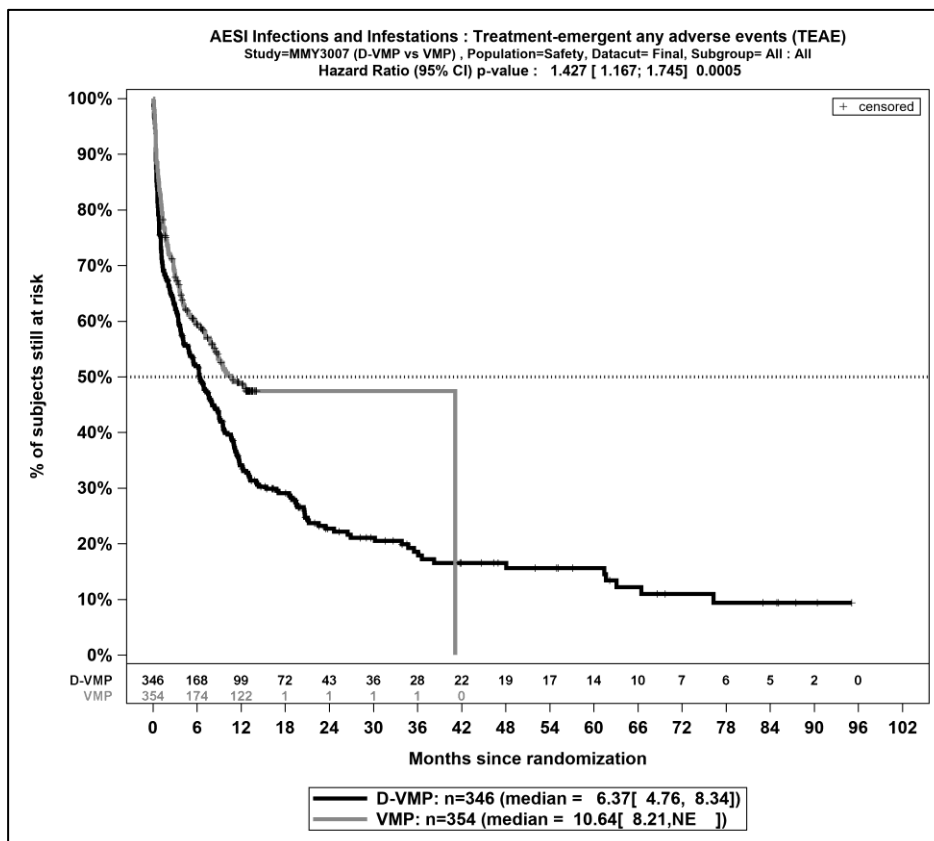
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* im Behandlungsarm 105 Ereignisse (30,3%) und im Kontrollarm 43 Ereignisse (12,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,24 [2,17; 4,83]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=2,50 [1,81; 3,44]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=18,20% [12,30%; 24,10%]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 41,13 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,79 [1,23; 2,61]; $p=0,0024$).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (2,0%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (1,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,43 [0,11; 1,73]; $p=0,2356$).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (2,3%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (1,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des

Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,73 [0,22; 2,41]; p=0,6075).

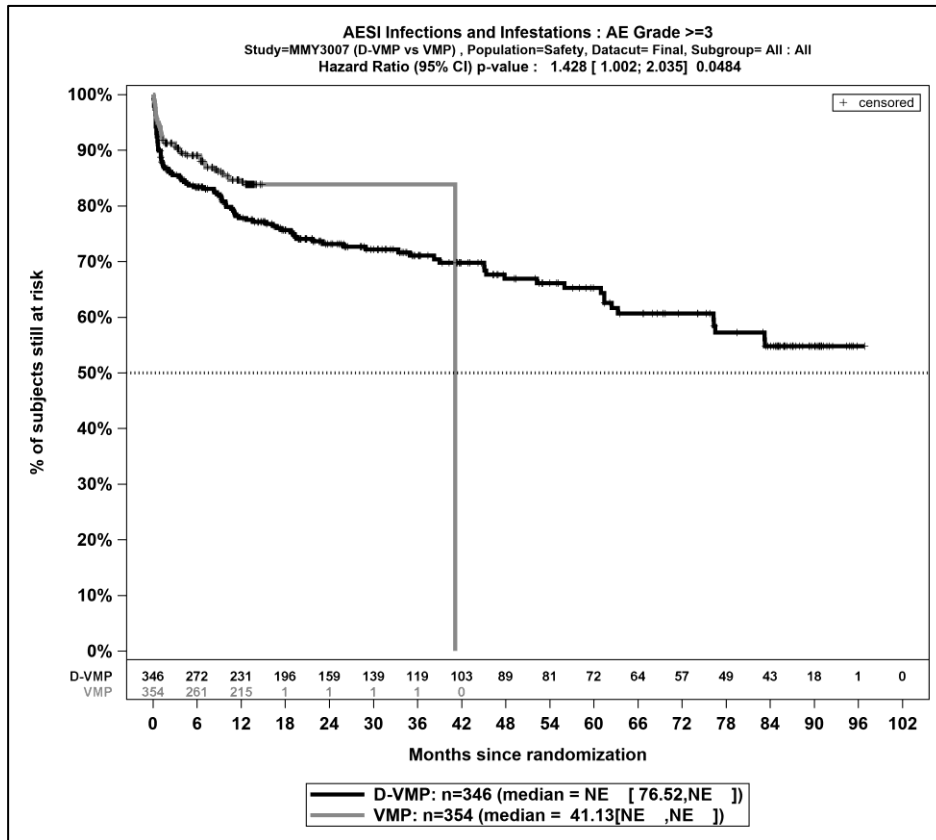
Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-94 bis Abbildung 4-98.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

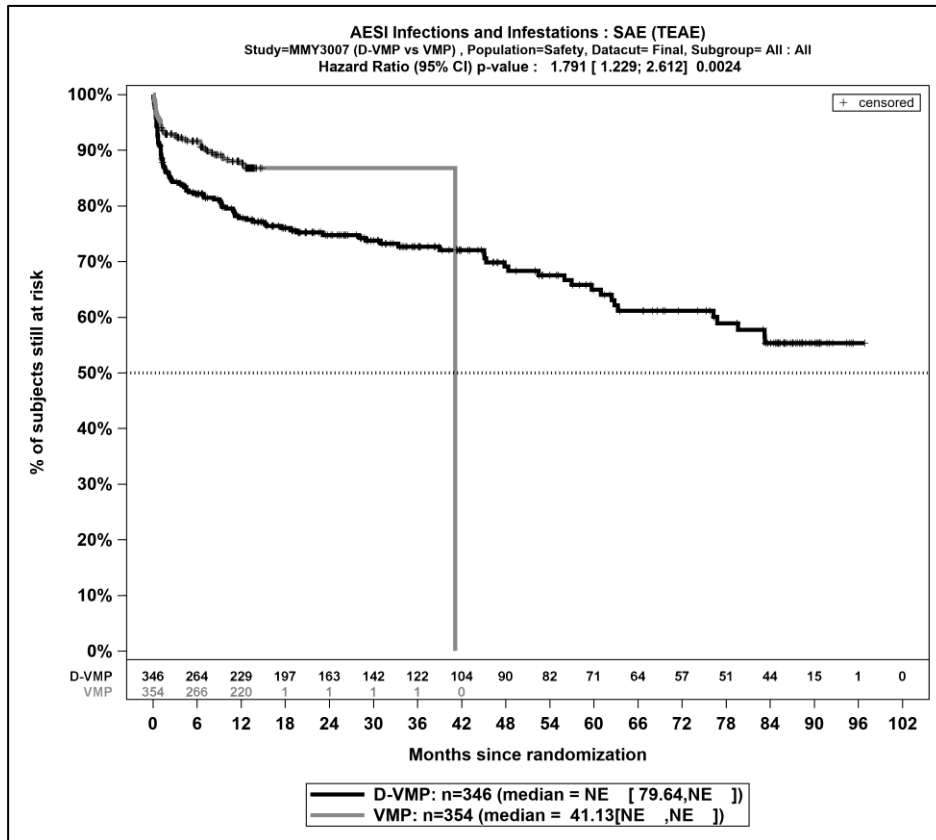
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

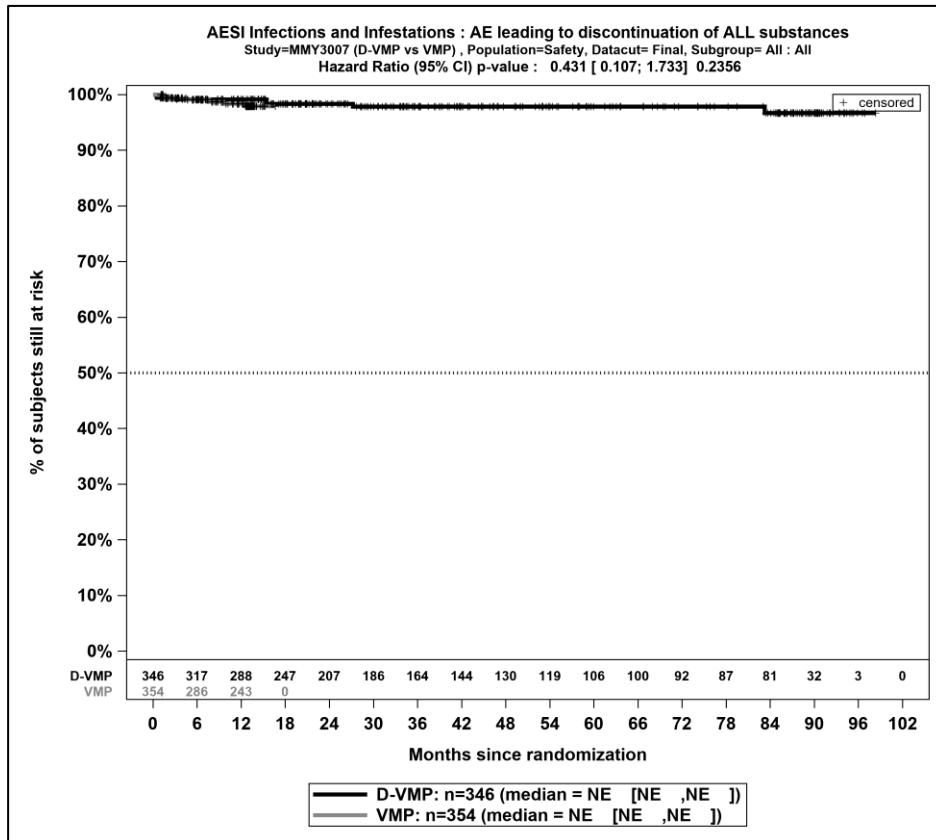
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

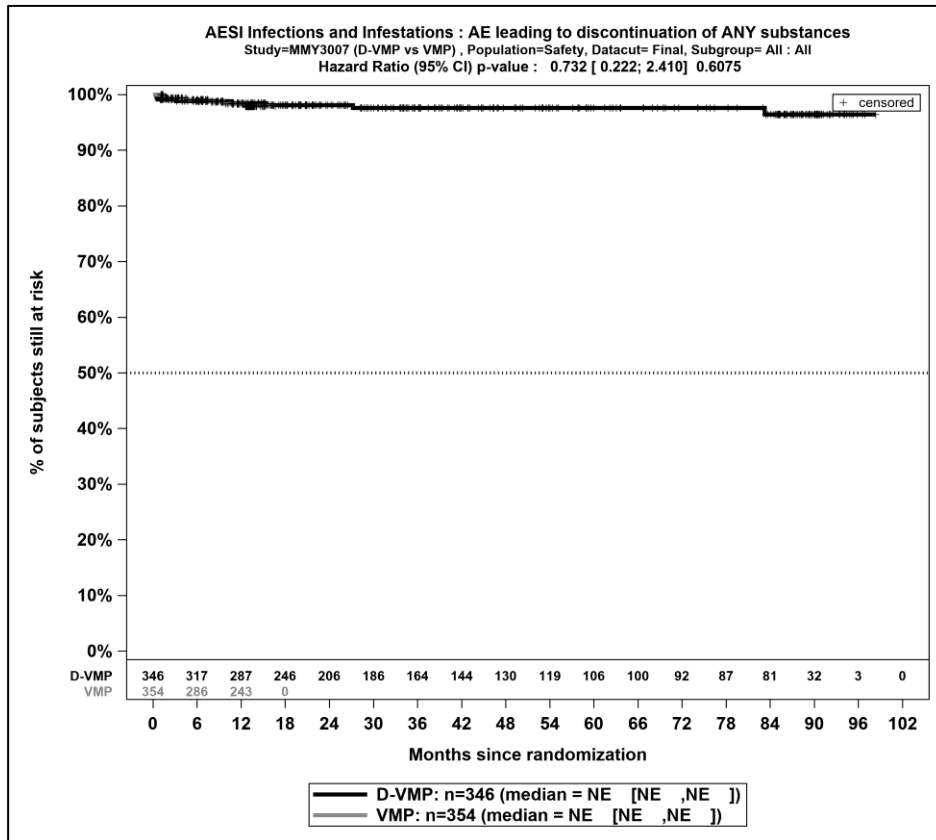
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* - *UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

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

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

UE von besonderem Interesse – Anämie	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie								
ALCYONE	112/346 (32,4%)	NA [NA; NA]	131/354 (37,0%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,59; 1,11] p=0,1962	0,88 [0,71; 1,07] p=0,1970	-4,60% [-11,70%; 2,40%] p=0,1951	0,69 [0,53; 0,90] p=0,0056
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Anämie								
ALCYONE	63/346 (18,2%)	NA [NA; NA]	70/354 (19,8%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,61; 1,32] p=0,5847	0,92 [0,68; 1,25] p=0,5853	-1,60% [-7,40%; 4,20%] p=0,5847	0,72 [0,50; 1,03] p=0,0726
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Anämie								
ALCYONE	8/346 (2,3%)	NA [NA; NA]	9/354 (2,5%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,34; 2,36] p=0,8299	0,90 [0,35; 2,31] p=0,8304	-0,20% [-2,50%; 2,00%] p=0,8303	0,67 [0,24; 1,86] p=0,4392
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Anämie								
ALCYONE	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,07; 16,15] p=0,9805	1,03 [0,07; 15,77] p=0,9805	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9807	0,98 [0,06; 15,73] p=0,9893
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Anämie								
ALCYONE	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,05; 5,60] p=0,5763	0,52 [0,05; 5,48] p=0,5840	-0,30% [-1,30%; 0,70%] p=0,5785	0,49 [0,04; 5,37] p=0,5567
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p>								

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

UE von besonderem Interesse – <i>Anämie</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie* im Behandlungsarm 112 Ereignisse (32,4%) und im Kontrollarm 131 Ereignisse (37,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,69 [0,53; 0,90]; p=0,0056).

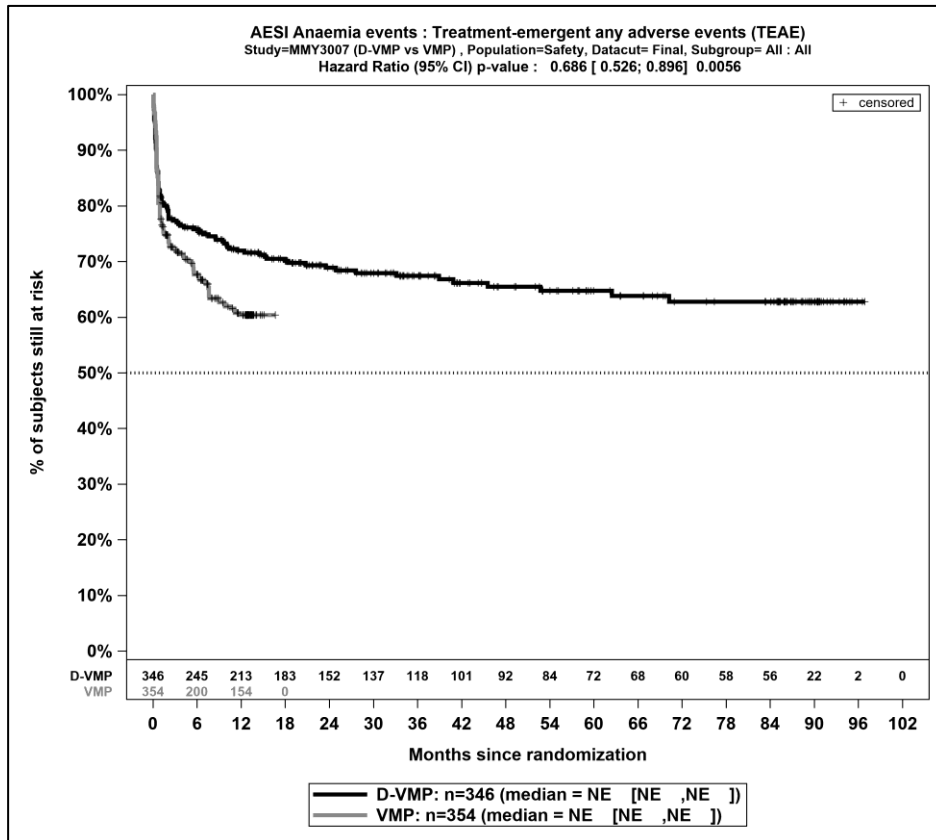
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Anämie* im Behandlungsarm 63 Ereignisse (18,2%) und im Kontrollarm 70 Ereignisse (19,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,72 [0,50; 1,03]; p=0,0726).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Anämie* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (2,3%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (2,5%). 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=0,67 [0,24; 1,86]; p=0,4392).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Anämie* 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=0,98 [0,06; 15,73]; p=0,9893).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Anämie* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,49 [0,04; 5,37]; p=0,5567).

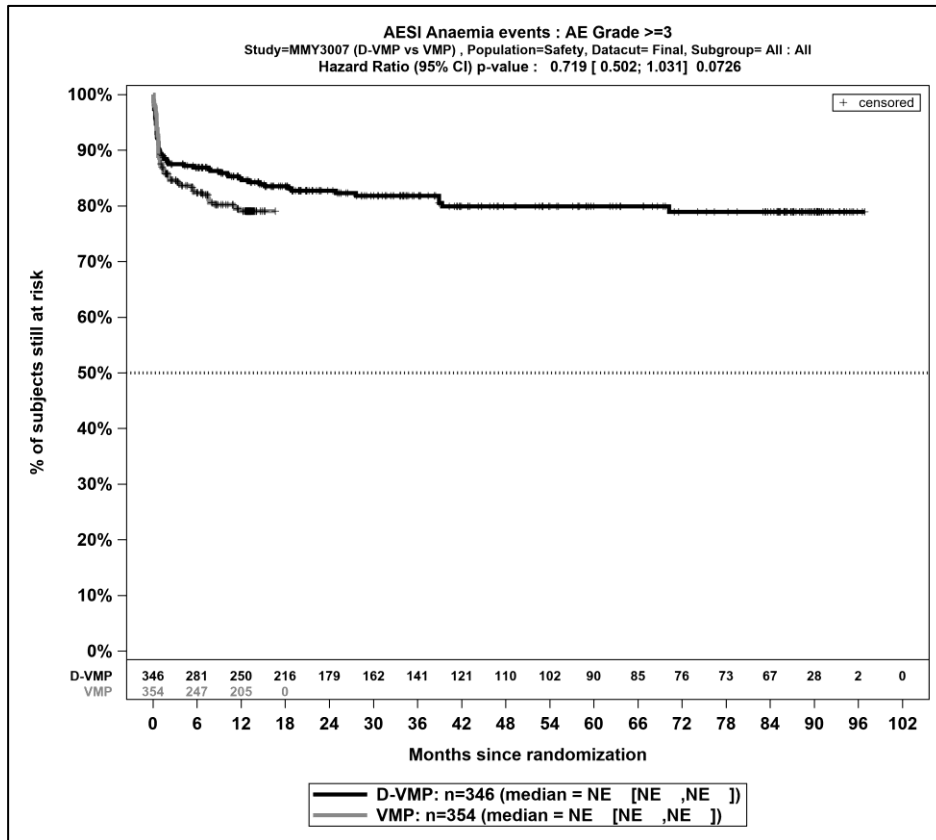
Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Anämie* für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-99 bis Abbildung 4-103.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

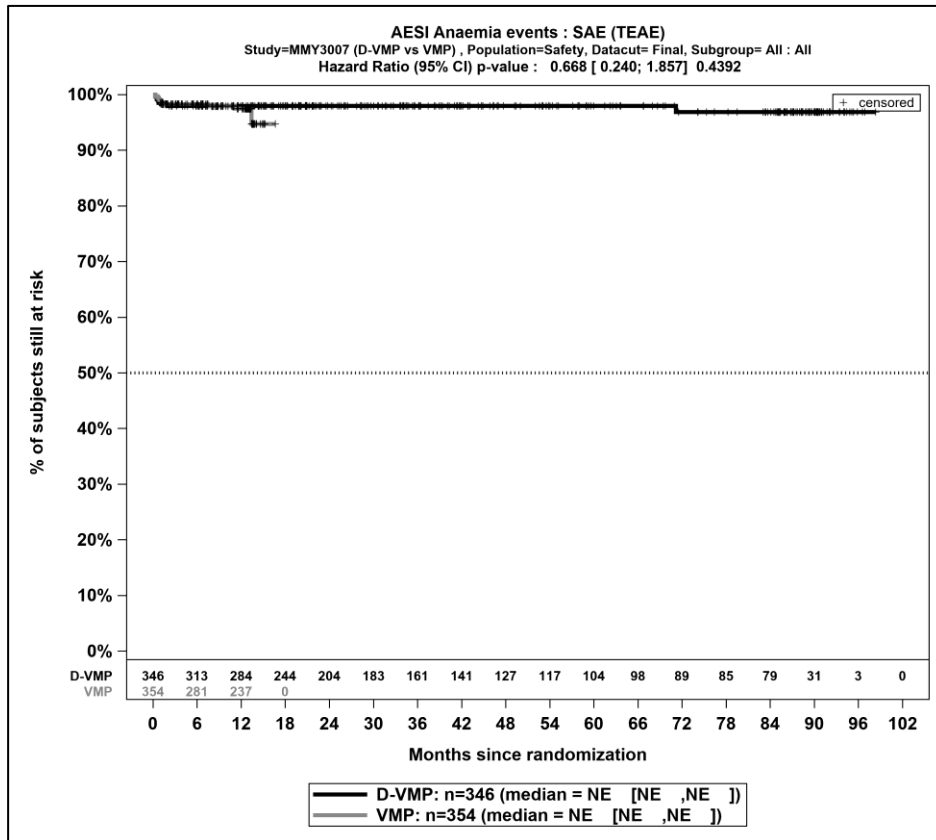
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

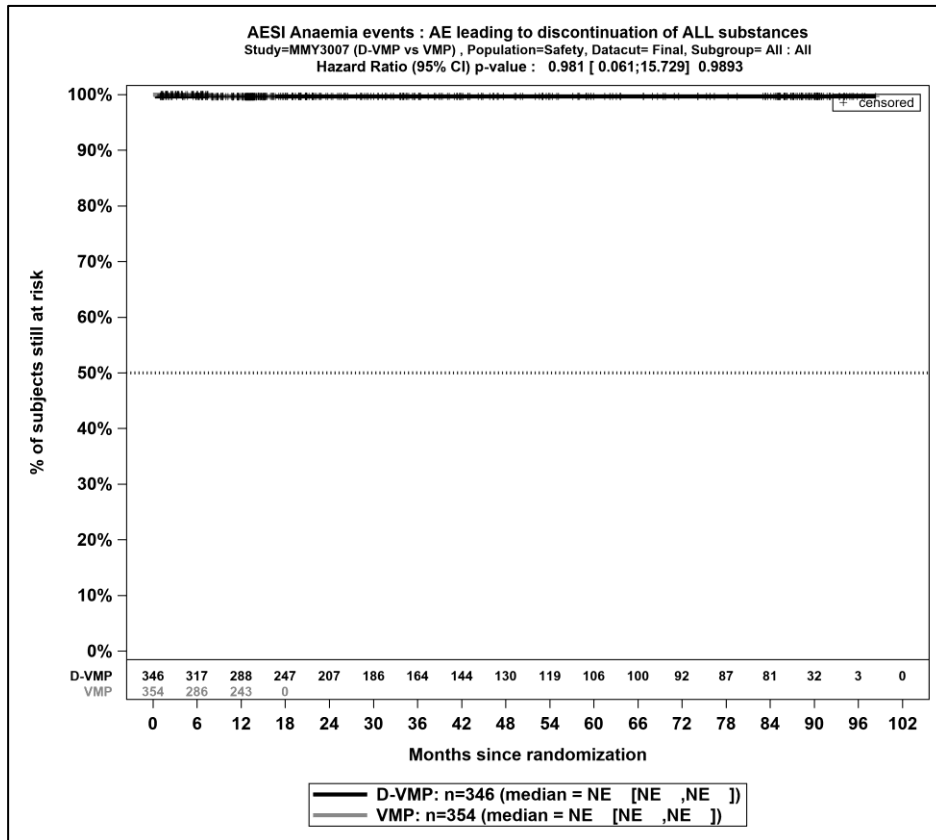
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Anämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

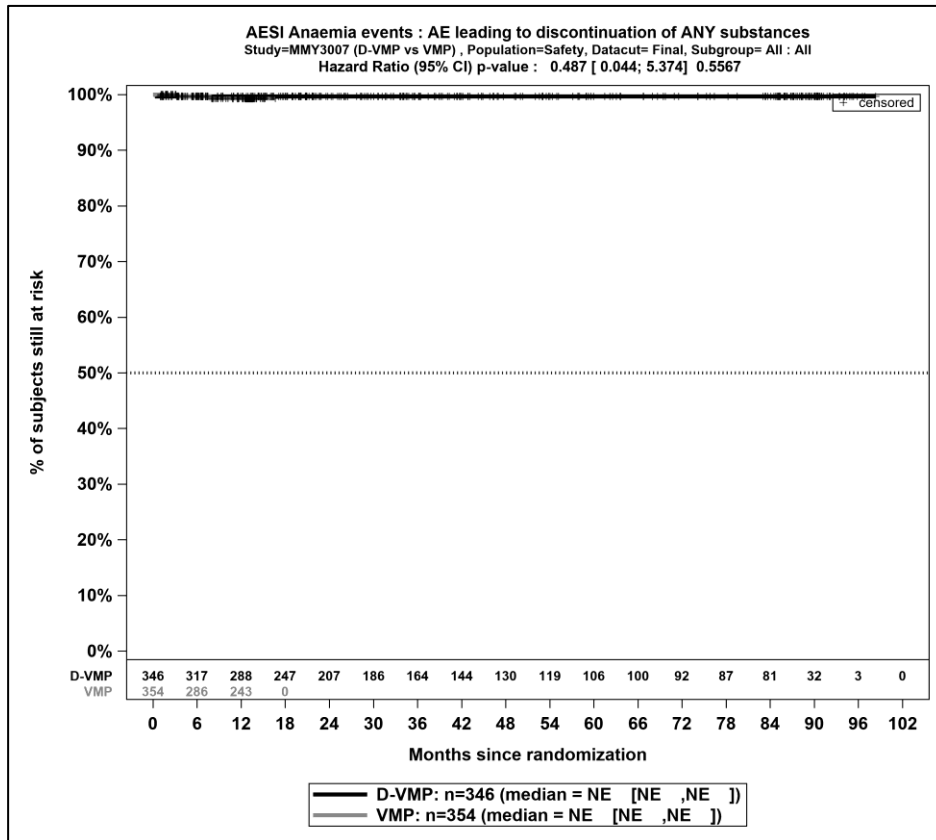
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Anämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Anämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* - *UE von besonderem Interesse - Anämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

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

Tabelle 4-124: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Blutungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

UE von besonderem Interesse – Blutungen	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen								
ALCYONE	66/346 (19,1%)	NA [NA; NA]	40/354 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,87 [1,22; 2,88] p=0,0037	1,69 [1,18; 2,42] p=0,0044	7,80% [2,50%; 13,00%] p=0,0037	1,14 [0,75; 1,75] p=0,5349
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen								
ALCYONE	12/346 (3,5%)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7%)	NA [NA; NA]	2,08 [0,78; 5,58] p=0,1372	2,04 [0,78; 5,30] p=0,1449	1,80% [-0,60%; 4,10%] p=0,1389	1,24 [0,43; 3,60] p=0,6922
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen								
ALCYONE	11/346 (3,2%)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,91 [0,70; 5,20] p=0,1976	1,87 [0,71; 4,92] p=0,2039	1,50% [-0,80%; 3,80%] p=0,2003	1,25 [0,43; 3,62] p=0,6861
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen								
ALCYONE	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,07; 16,15] p=0,9805	1,03 [0,07; 15,77] p=0,9805	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9807	0,97 [0,06; 15,56] p=0,9836
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen								
ALCYONE	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,07; 16,15] p=0,9805	1,03 [0,07; 15,77] p=0,9805	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9807	0,97 [0,06; 15,56] p=0,9836
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p>								

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

UE von besonderem Interesse – Blutungen	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen* im Behandlungsarm 66 Ereignisse (19,1%) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (11,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,87 [1,22; 2,88]; p=0,0037), das Relative Risiko (RR=1,69 [1,18; 2,42]; p=0,0044) und die Risikodifferenz (RD=7,80% [2,50%; 13,00%]; p=0,0037) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,75; 1,75]; p=0,5349).

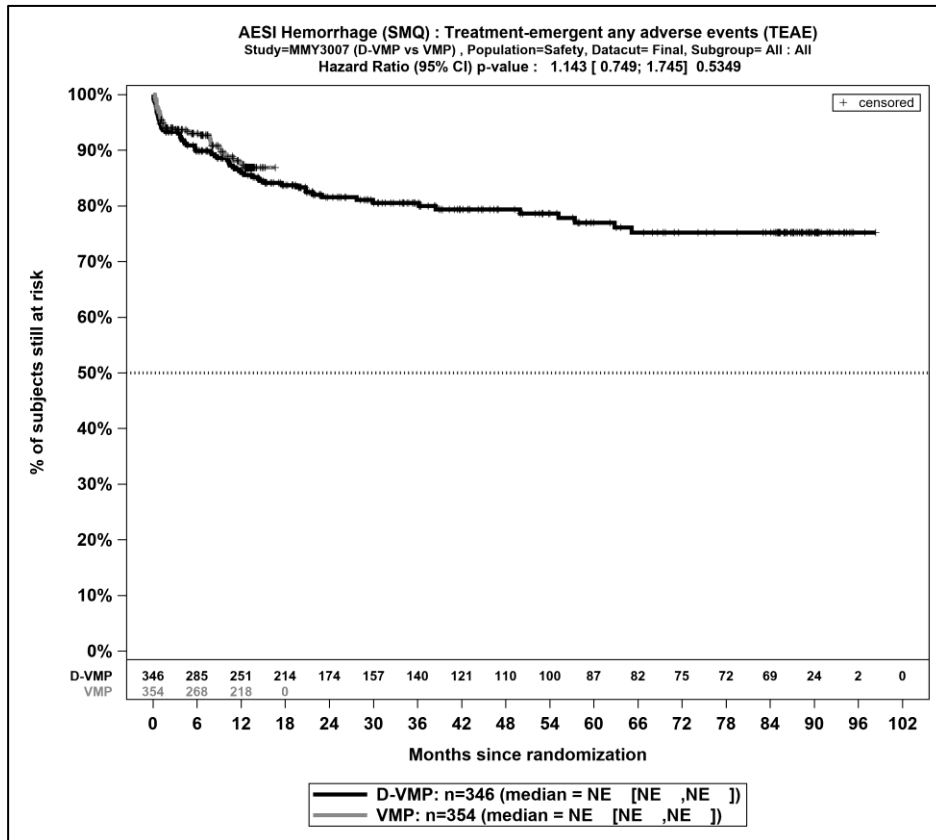
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen* im Behandlungsarm 12 Ereignisse (3,5%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (1,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,24 [0,43; 3,60]; p=0,6922).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (3,2%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (1,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,25 [0,43; 3,62]; p=0,6861).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,97 [0,06; 15,56]; p=0,9836).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,97 [0,06; 15,56]; p=0,9836).

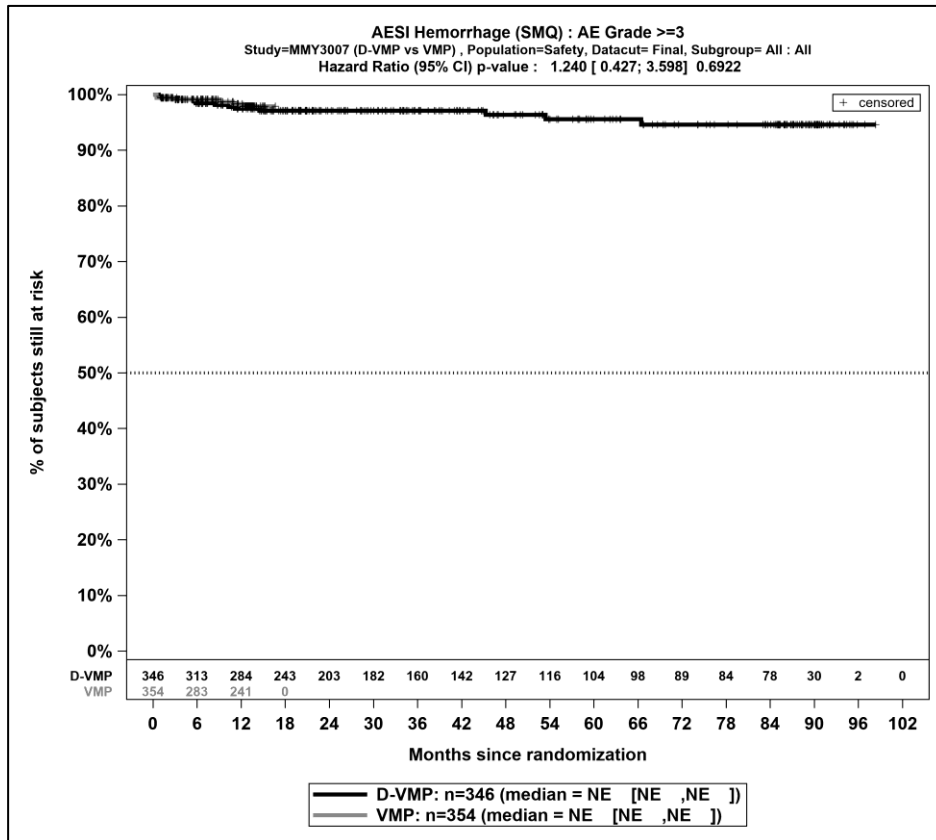
Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Blutungen* für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-104 bis Abbildung 4-108.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

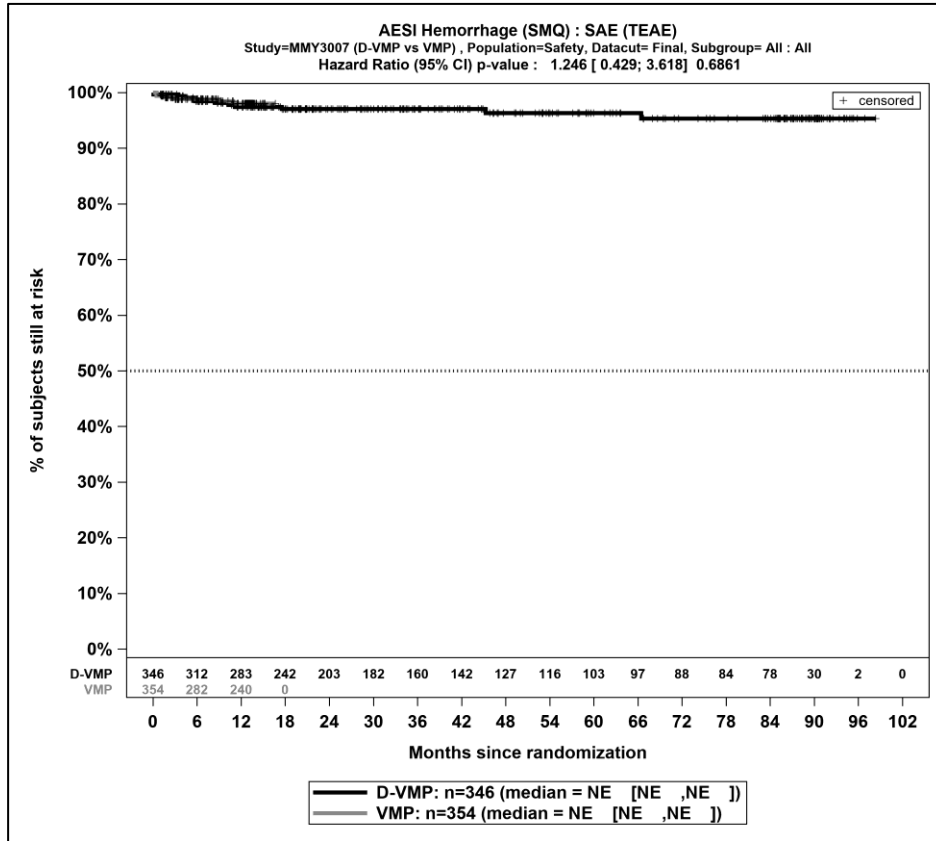
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

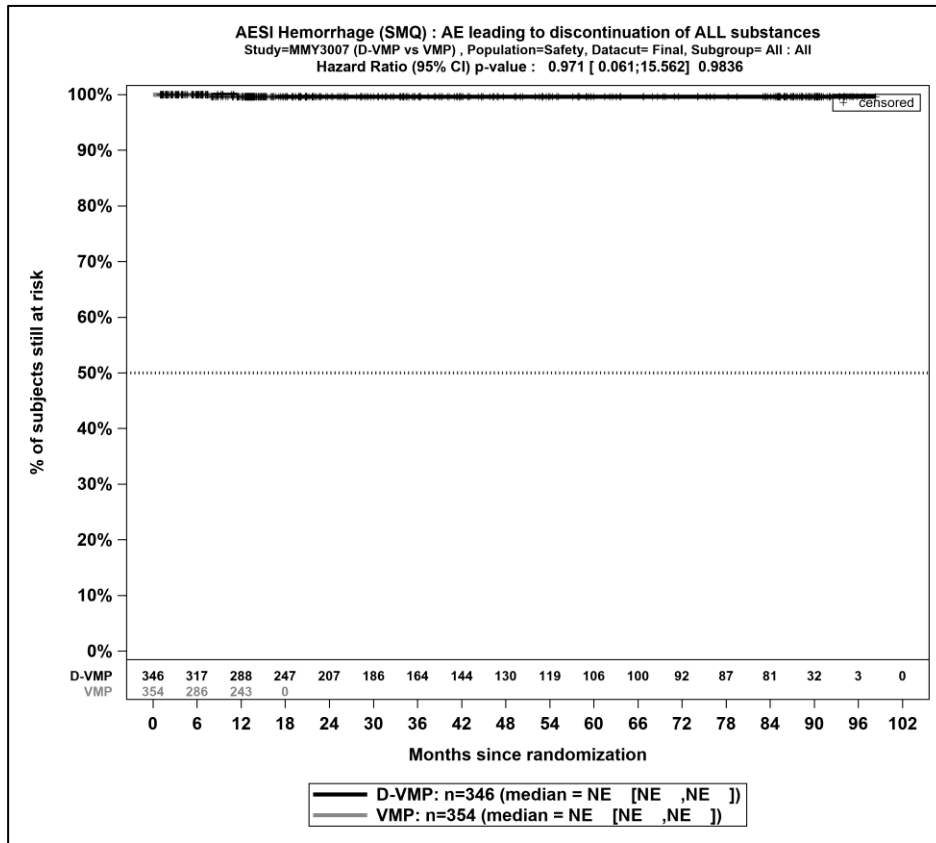
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

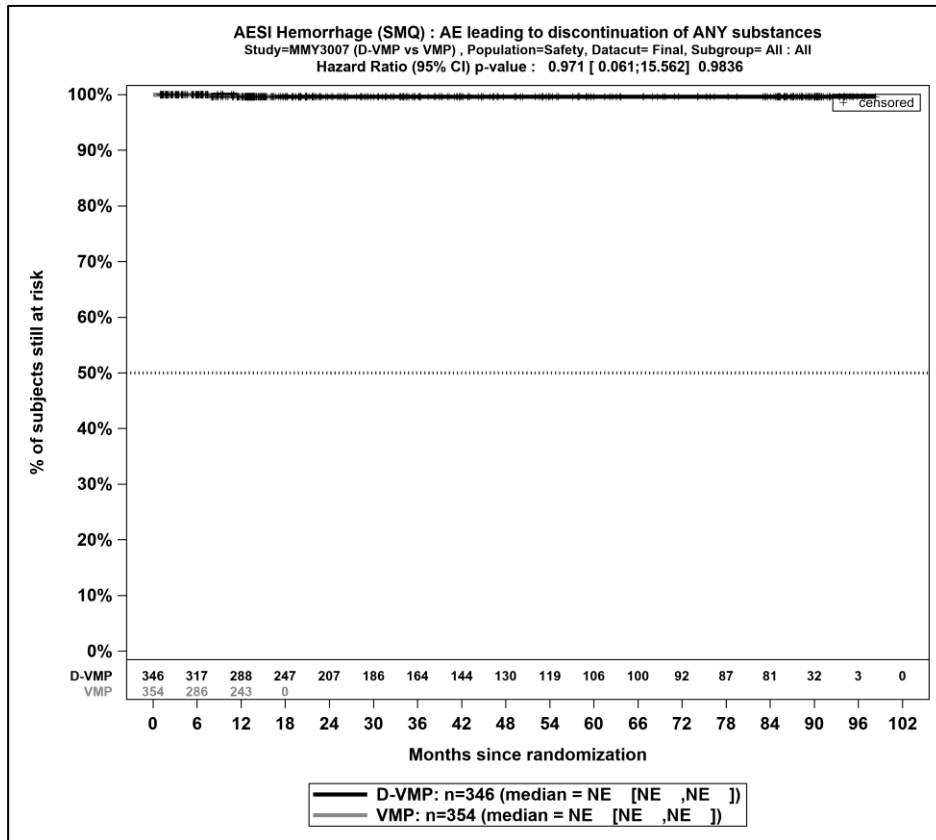
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE*



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE*

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

Tabelle 4-125: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Zytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

UE von besonderem Interesse – Zytopenie	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie								
ALCYONE	256/346 (74,0%)	0,49 [0,49; 0,72]	268/354 (75,7%)	0,72 [0,49; 0,95]	0,91 [0,65; 1,29] p=0,6009	0,98 [0,90; 1,06] p=0,6015	-1,70% [-8,10%; 4,70%] p=0,6011	0,98 [0,82; 1,17] p=0,8242
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie								
ALCYONE	210/346 (60,7%)	2,10 [1,08; 7,66]	218/354 (61,6%)	2,10 [1,15; 3,58]	0,97 [0,71; 1,32] p=0,8277	0,99 [0,88; 1,11] p=0,8281	-0,80% [-7,90%; 6,30%] p=0,8280	0,98 [0,81; 1,20] p=0,8784
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie								
ALCYONE	18/346 (5,2%)	NA [NA; NA]	22/354 (6,2%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,43; 1,58] p=0,5611	0,84 [0,46; 1,52] p=0,5605	-1,00% [-4,40%; 2,40%] p=0,5598	0,75 [0,40; 1,42] p=0,3781
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie								
ALCYONE	3/346 (0,9%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	3,06 [0,32; 29,45] p=0,3082	3,03 [0,32; 28,58] p=0,3320	0,60% [-0,50%; 1,70%] p=0,3102	1,83 [0,17; 20,23] p=0,6235
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie								
ALCYONE	5/346 (1,4%)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6%)	NA [NA; NA]	2,59 [0,50; 13,26] p=0,2350	2,57 [0,51; 12,86] p=0,2518	0,90% [-0,60%; 2,40%] p=0,2394	1,91 [0,35; 10,43] p=0,4563
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p>								

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

UE von besonderem Interesse – Zytopenie	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie* im Behandlungsarm 256 Ereignisse (74,0%) und im Kontrollarm 268 Ereignisse (75,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,49 Monate im Behandlungsarm und 0,72 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,82; 1,17]; p=0,8242).

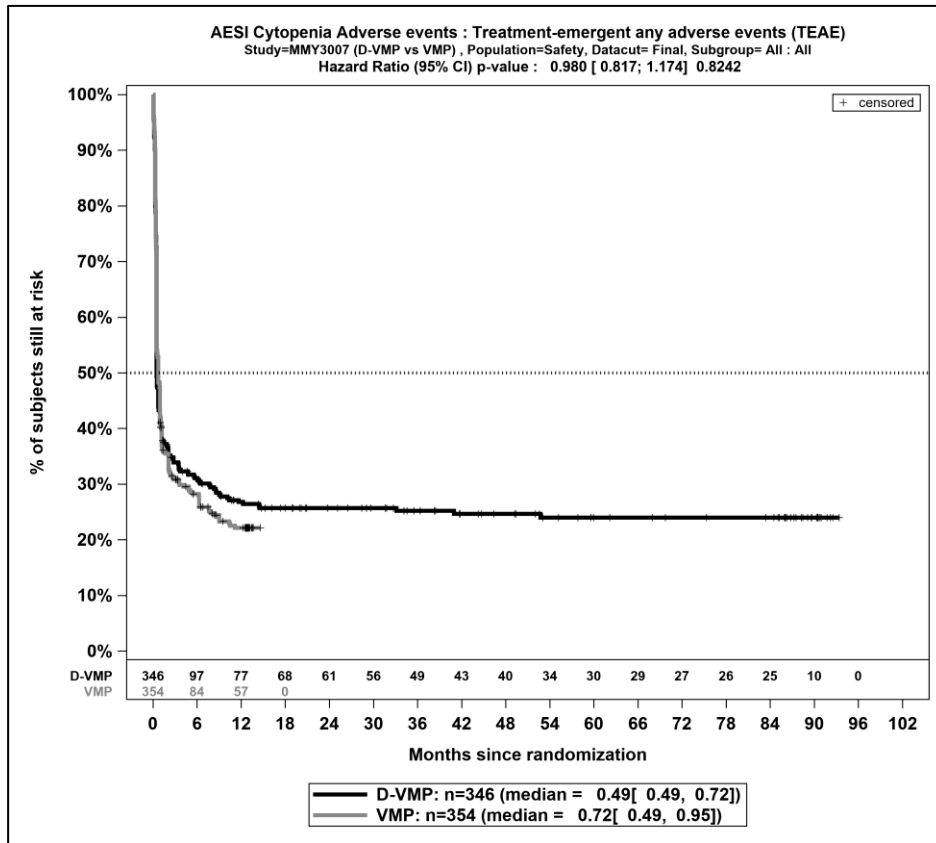
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie* im Behandlungsarm 210 Ereignisse (60,7%) und im Kontrollarm 218 Ereignisse (61,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,10 Monate im Behandlungsarm und 2,10 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,81; 1,20]; p=0,8784).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie* im Behandlungsarm 18 Ereignisse (5,2%) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (6,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,75 [0,40; 1,42]; p=0,3781).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (0,9%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,83 [0,17; 20,23]; p=0,6235).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (1,4%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,91 [0,35; 10,43]; p=0,4563).

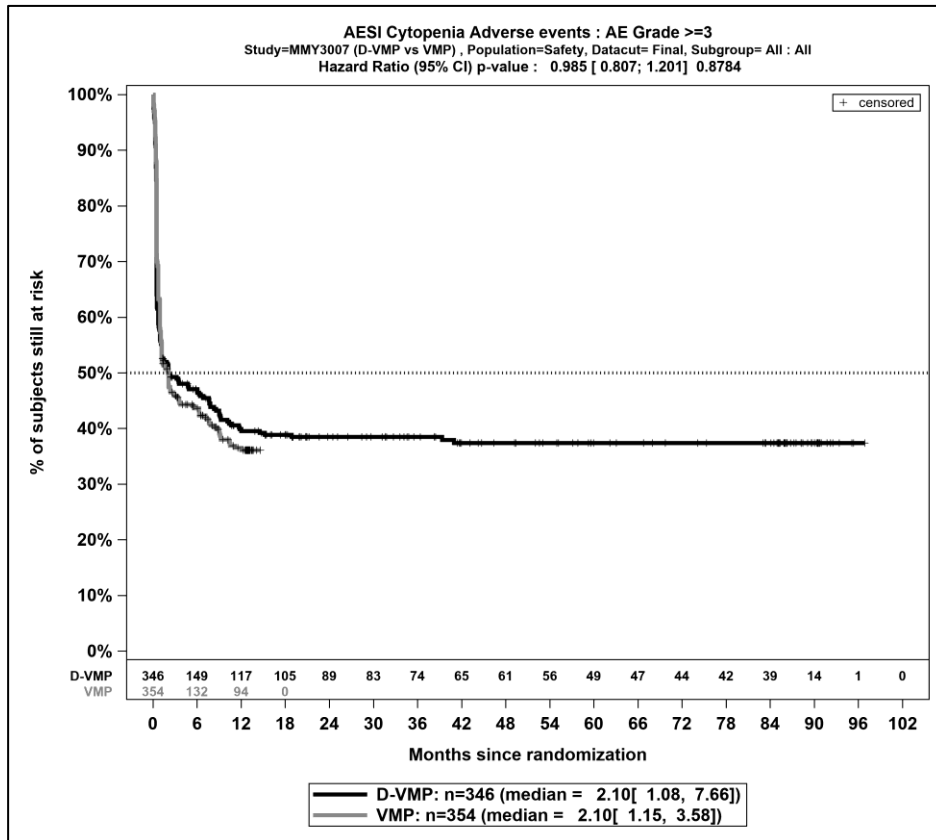
Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Zytopenie* für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-109 bis Abbildung 4-113.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

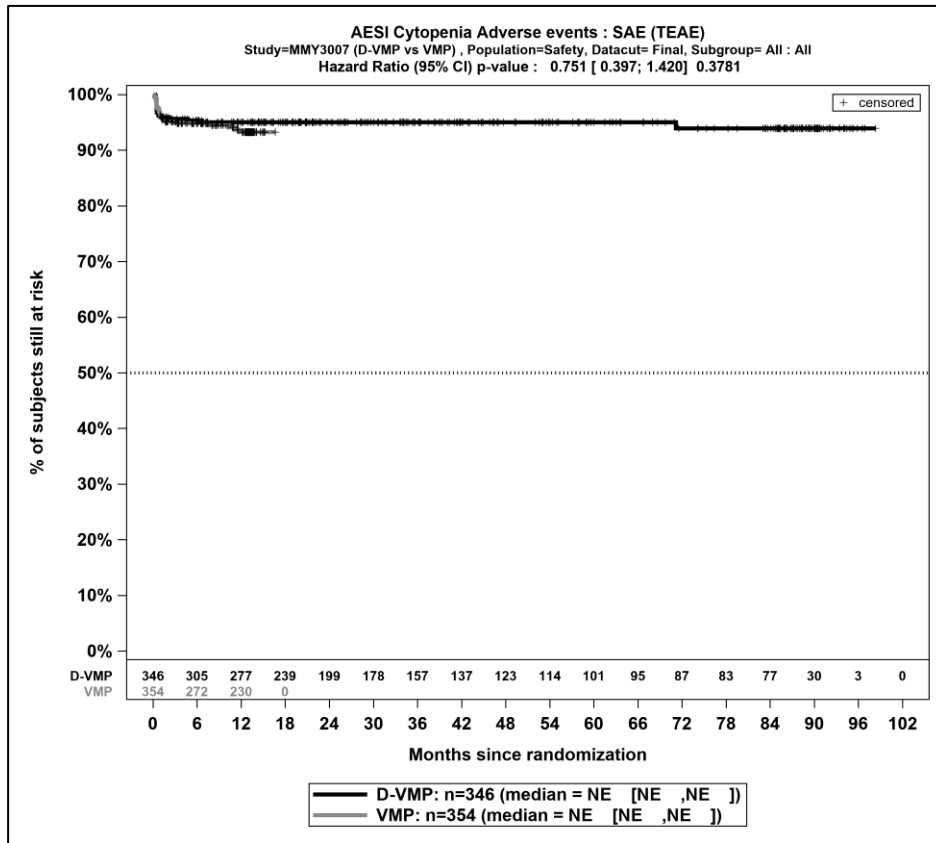
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

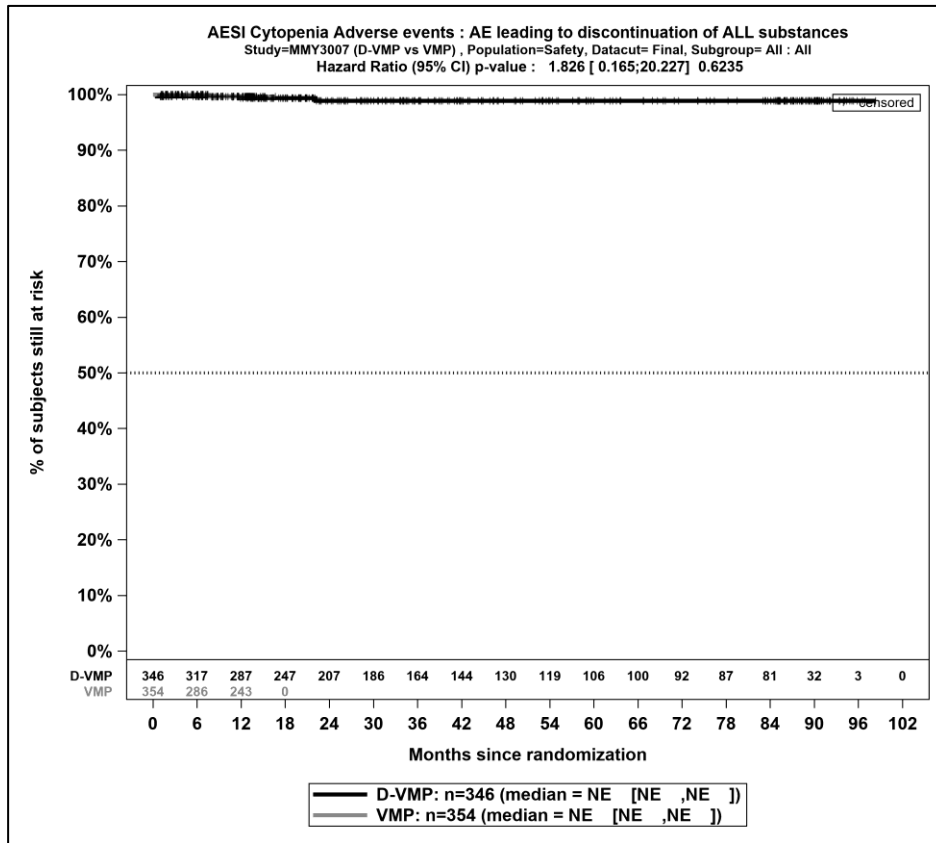
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

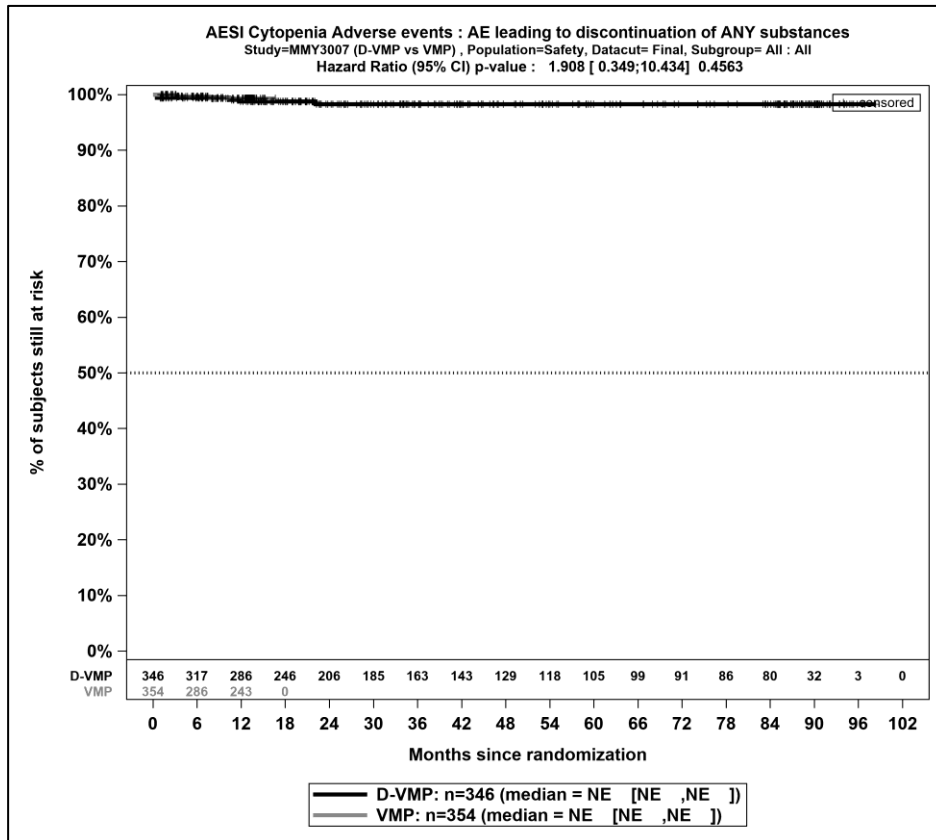
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - *UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE*



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* - *UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE*

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

Tabelle 4-126: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Lymphopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

UE von besonderem Interesse – Lymphopenie	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie								
ALCYONE	39/346 (11,3%)	NA [NA; NA]	36/354 (10,2%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,70; 1,87] p=0,5936	1,12 [0,74; 1,71] p=0,5921	1,20% [-3,30%; 5,70%] p=0,5915	1,07 [0,67; 1,70] p=0,7718
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie								
ALCYONE	27/346 (7,8%)	NA [NA; NA]	22/354 (6,2%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,72; 2,41] p=0,3678	1,28 [0,75; 2,18] p=0,3666	1,70% [-2,00%; 5,40%] p=0,3643	1,26 [0,71; 2,23] p=0,4223
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie								
ALCYONE	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie								
ALCYONE	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie								
ALCYONE	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p>								

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

UE von besonderem Interesse – <i>Lymphopenie</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie* im Behandlungsarm 39 Ereignisse (11,3%) und im Kontrollarm 36 Ereignisse (10,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,07 [0,67; 1,70]; p=0,7718).

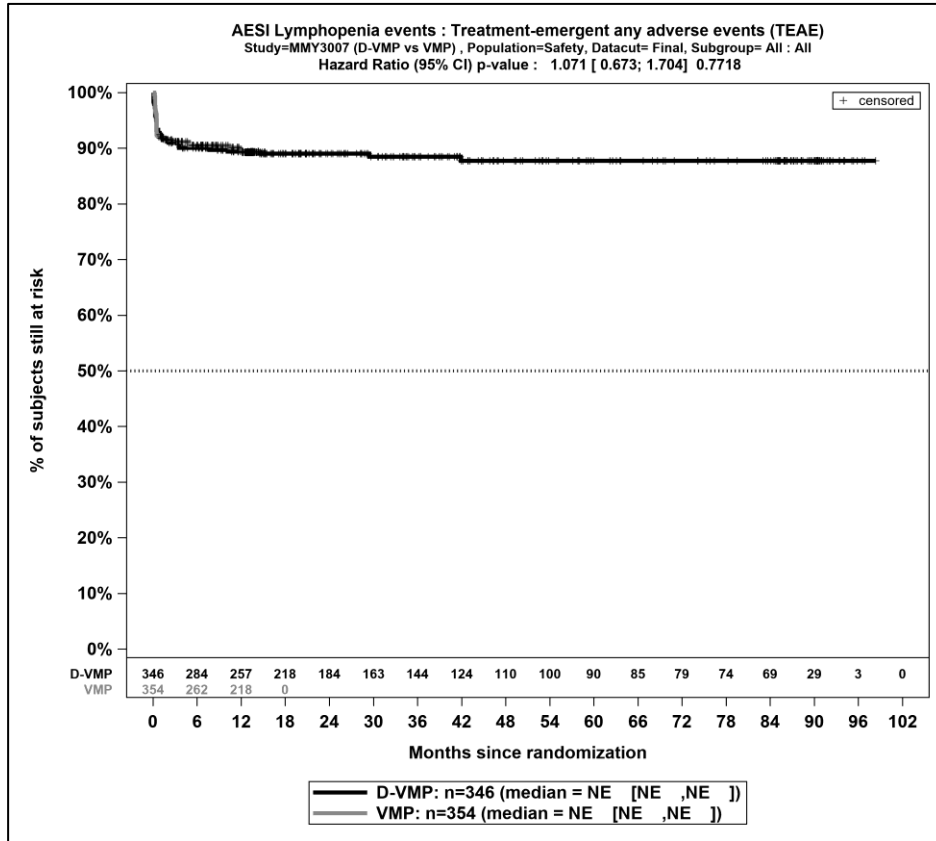
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie* im Behandlungsarm 27 Ereignisse (7,8%) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (6,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,26 [0,71; 2,23]; p=0,4223).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

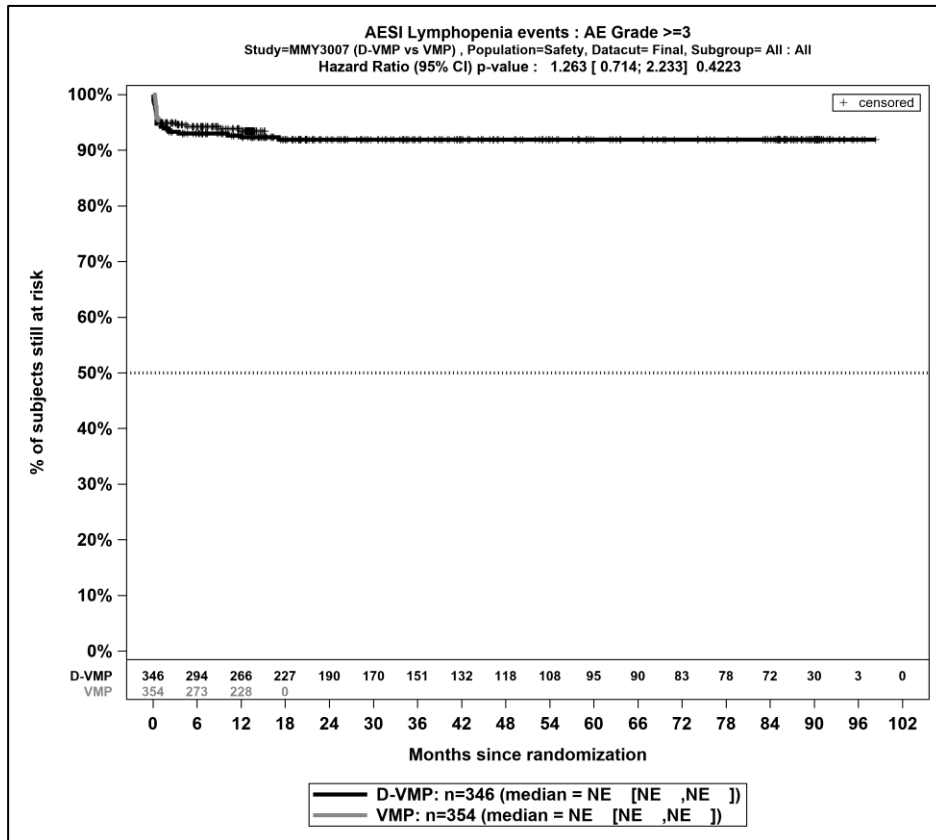
Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Lymphopenie* für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-114 bis Abbildung 4-118.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

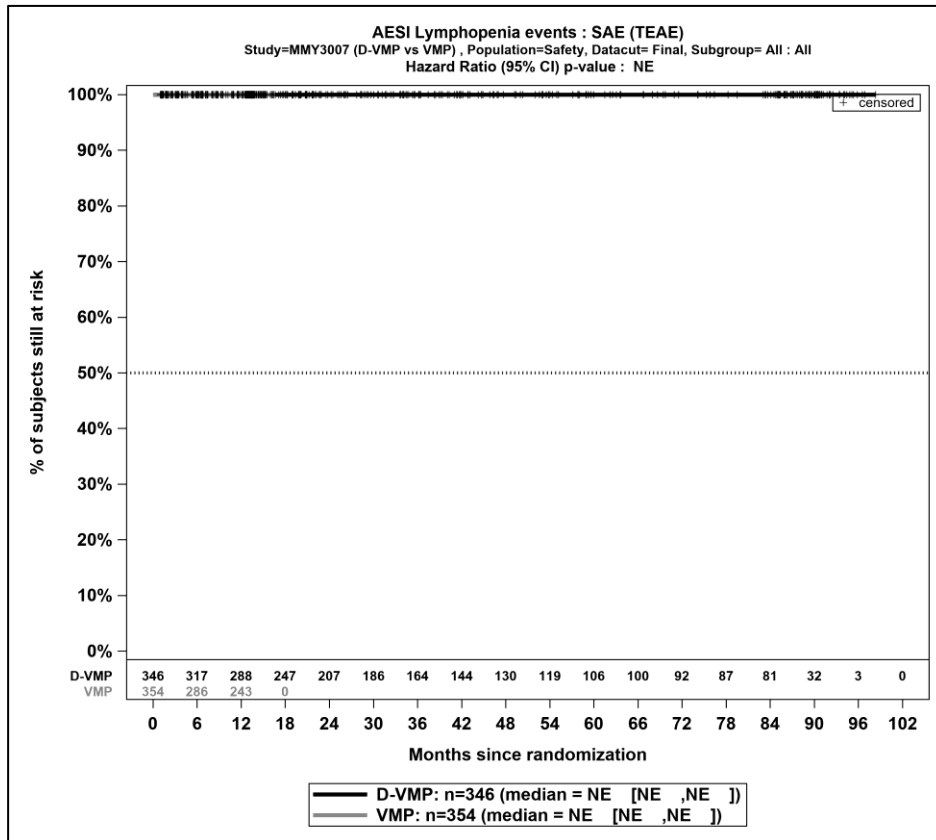
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

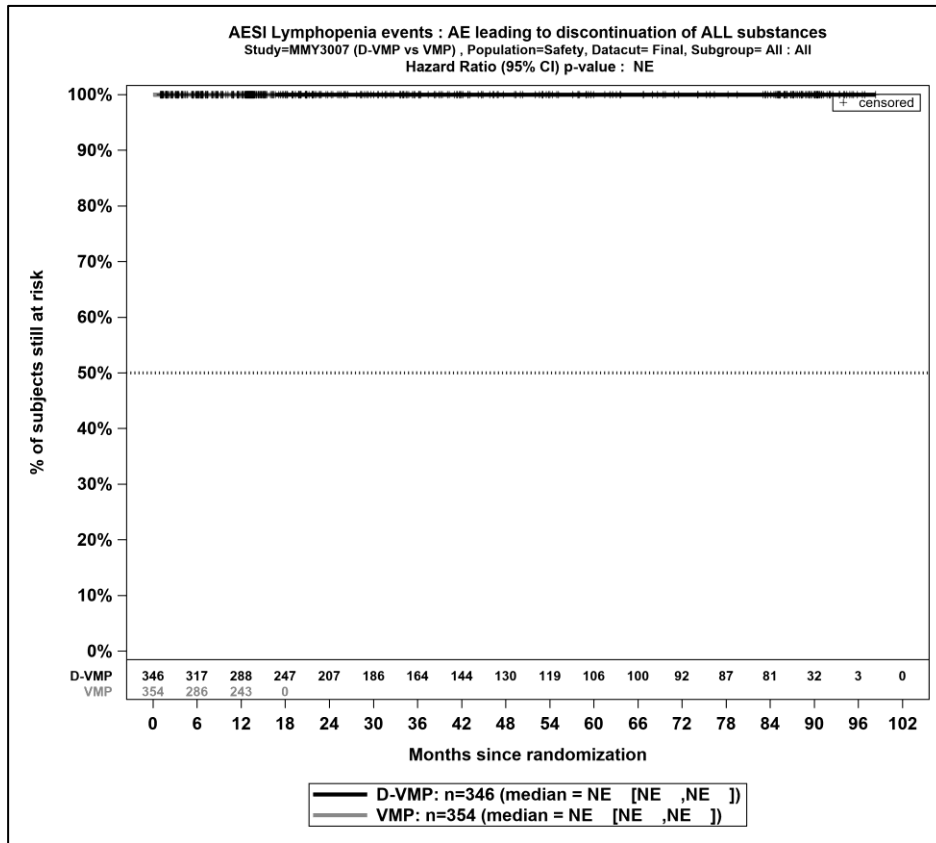
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

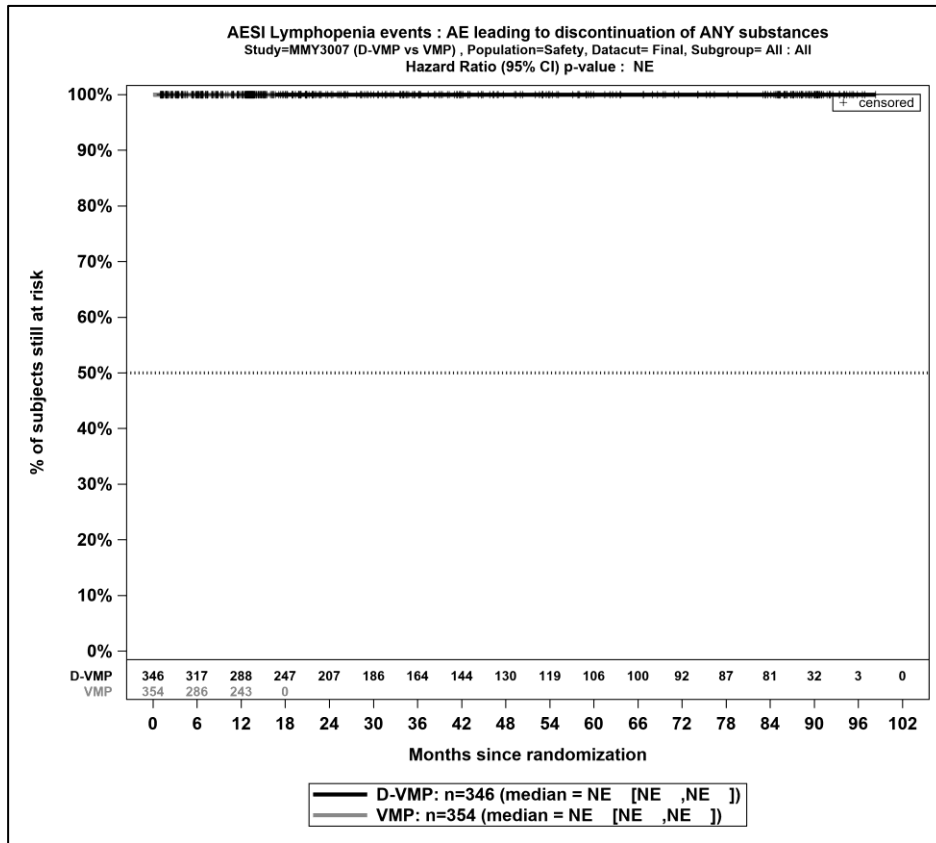
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - *UE von besonderem Interesse - Lymphopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* - *UE von besonderem Interesse - Lymphopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

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

Tabelle 4-127: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

UE von besonderem Interesse – Neutropenie	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie								
ALCYONE	176/346 (50,9%)	9,27 [4,93; NA]	188/354 (53,1%)	6,24 [3,35; 10,48]	0,92 [0,68; 1,23] p=0,5640	0,96 [0,83; 1,11] p=0,5637	-2,20% [-9,60%; 5,20%] p=0,5633	0,91 [0,74; 1,13] p=0,3879
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie								
ALCYONE	140/346 (40,5%)	NA [NA; NA]	140/354 (39,5%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,77; 1,42] p=0,7792	1,03 [0,86; 1,23] p=0,7795	1,00% [-6,20%; 8,20%] p=0,7794	1,01 [0,79; 1,28] p=0,9607
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie								
ALCYONE	7/346 (2,0%)	NA [NA; NA]	12/354 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,22; 1,53] p=0,2711	0,60 [0,25; 1,49] p=0,2731	-1,30% [-3,70%; 1,00%] p=0,2657	0,47 [0,17; 1,25] p=0,1286
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie								
ALCYONE	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie								
ALCYONE	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p>								

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

UE von besonderem Interesse – <i>Neutropenie</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie* im Behandlungsarm 176 Ereignisse (50,9%) und im Kontrollarm 188 Ereignisse (53,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,27 Monate im Behandlungsarm und 6,24 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,74; 1,13]; p=0,3879).

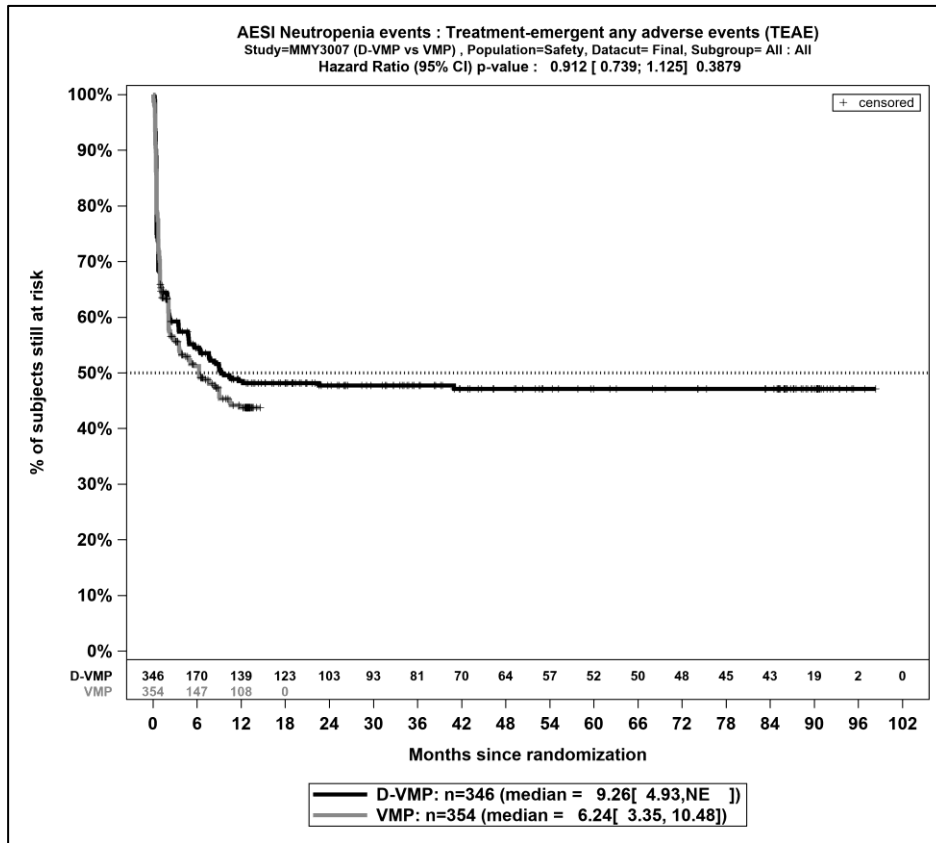
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie* im Behandlungsarm 140 Ereignisse (40,5%) und im Kontrollarm 140 Ereignisse (39,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,79; 1,28]; p=0,9607).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (2,0%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (3,4%). 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=0,47 [0,17; 1,25]; p=0,1286).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

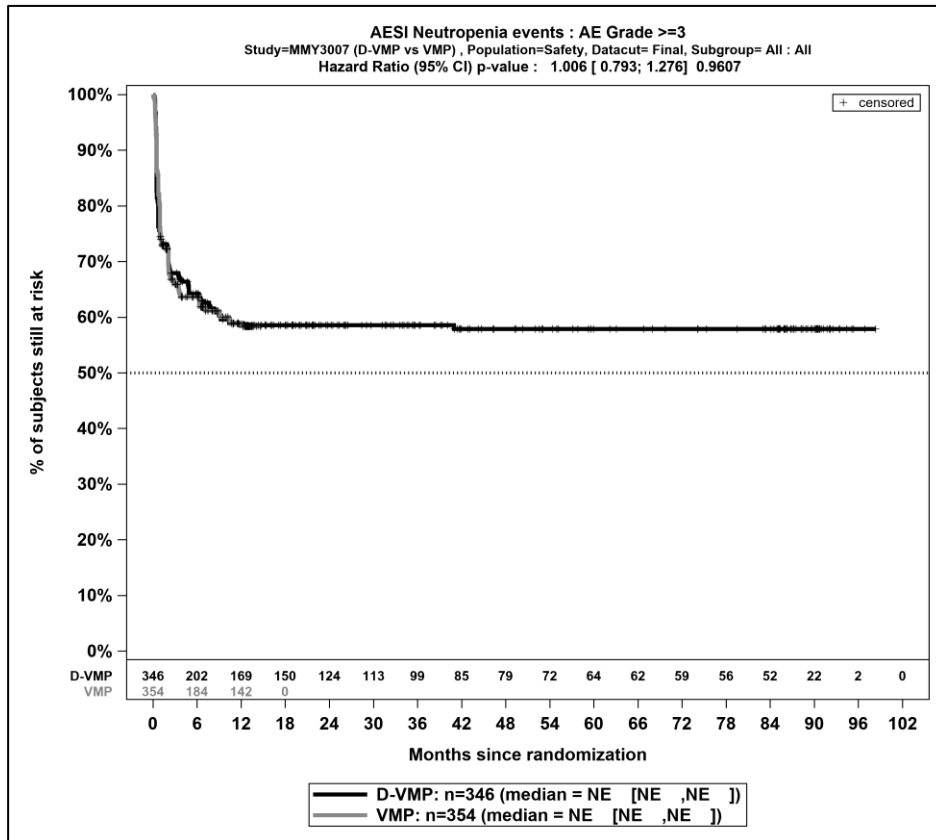
Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Neutropenie* für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-119 bis Abbildung 4-123.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

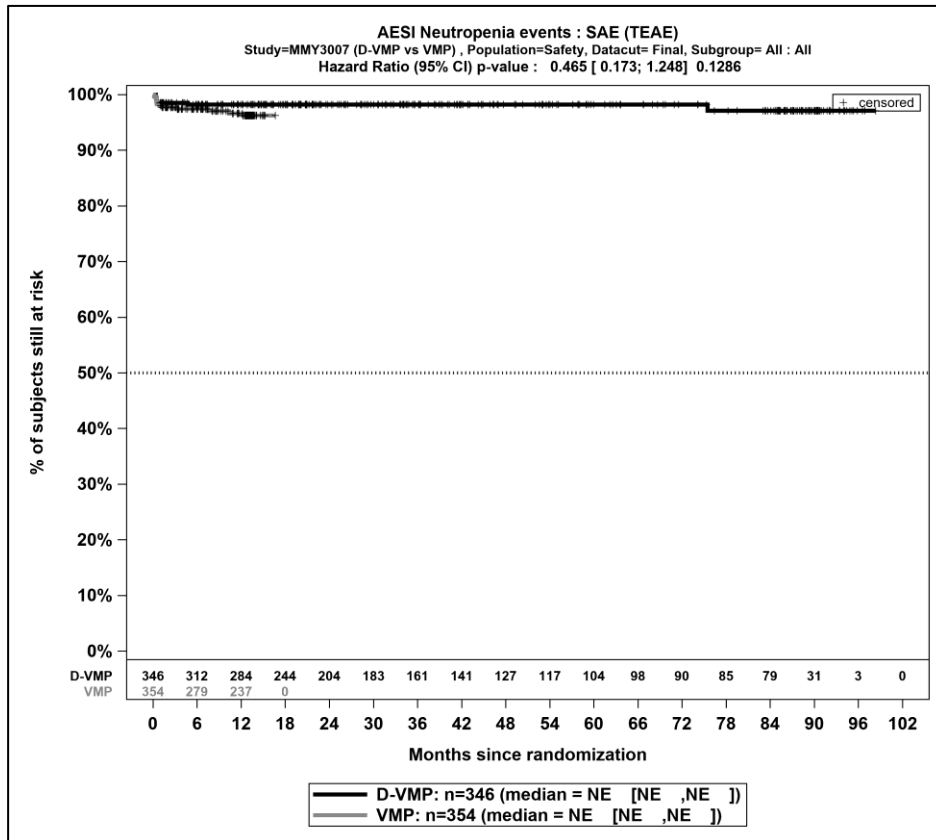
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

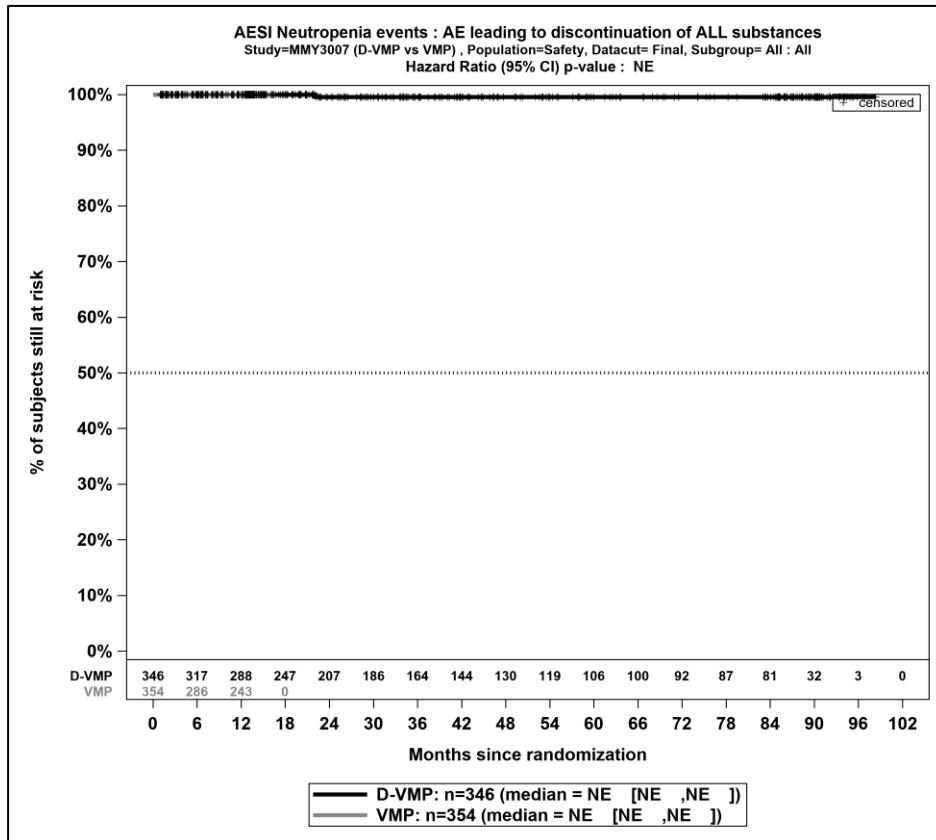
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

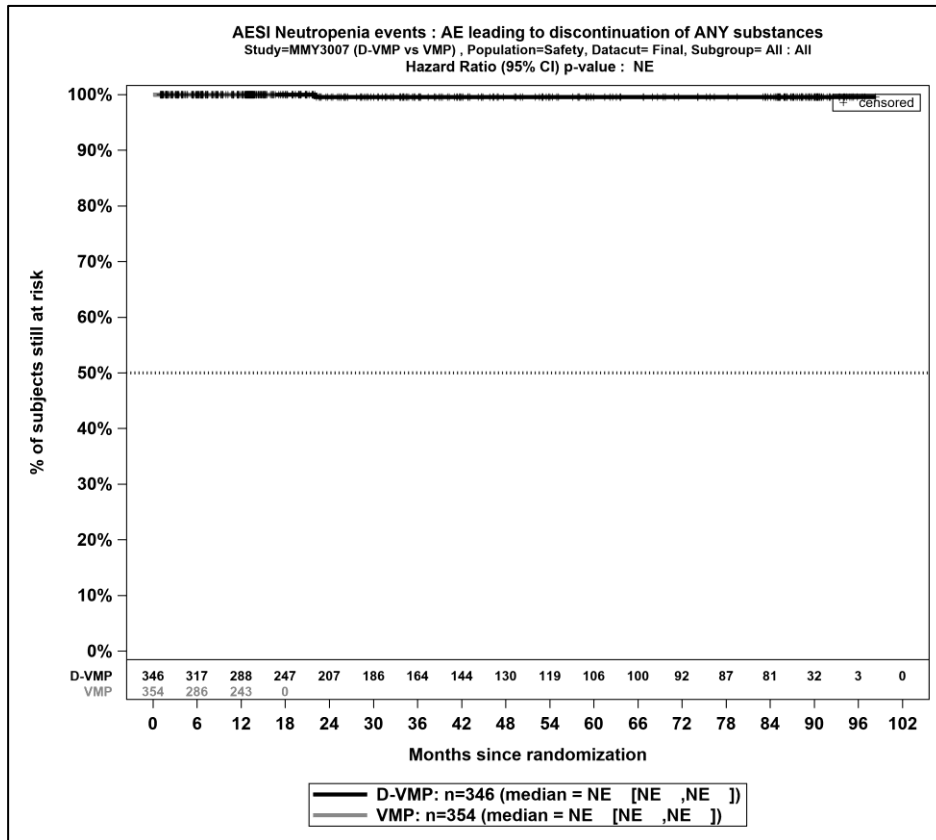
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - *UE von besonderem Interesse - Neutropenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* - *UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE*

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

Tabelle 4-128: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie								
ALCYONE	173/346 (50,0%)	19,84 [4,99; NA]	190/354 (53,7%)	7,66 [2,10; 11,20]	0,87 [0,64; 1,17] p=0,3468	0,93 [0,81; 1,08] p=0,3489	-3,50% [-10,90%; 3,80%] p=0,3482	0,87 [0,70; 1,08] p=0,2112
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie								
ALCYONE	120/346 (34,7%)	NA [NA; NA]	134/354 (37,9%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,64; 1,20] p=0,4079	0,92 [0,76; 1,12] p=0,4119	-3,00% [-10,00%; 4,10%] p=0,4116	0,88 [0,68; 1,14] p=0,3350
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie								
ALCYONE	6/346 (1,7%)	NA [NA; NA]	4/354 (1,1%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,43; 5,39] p=0,5172	1,51 [0,43; 5,28] p=0,5207	0,60% [-1,20%; 2,30%] p=0,5191	1,24 [0,33; 4,62] p=0,7492
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie								
ALCYONE	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,28] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,70] p=1,0000	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=1,0000	0,84 [0,05; 13,45] p=0,9017
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie								
ALCYONE	3/346 (0,9%)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,26; 9,25] p=0,6221	1,55 [0,27; 8,92] p=0,6244	0,30% [-0,90%; 1,60%] p=0,6256	1,40 [0,23; 8,37] p=0,7149
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p>								

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

UE von besonderem Interesse – <i>Thrombozytopenie</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 173 Ereignisse (50,0%) und im Kontrollarm 190 Ereignisse (53,7%). 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 19,84 Monate im Behandlungsarm und 7,66 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,70; 1,08]; p=0,2112).

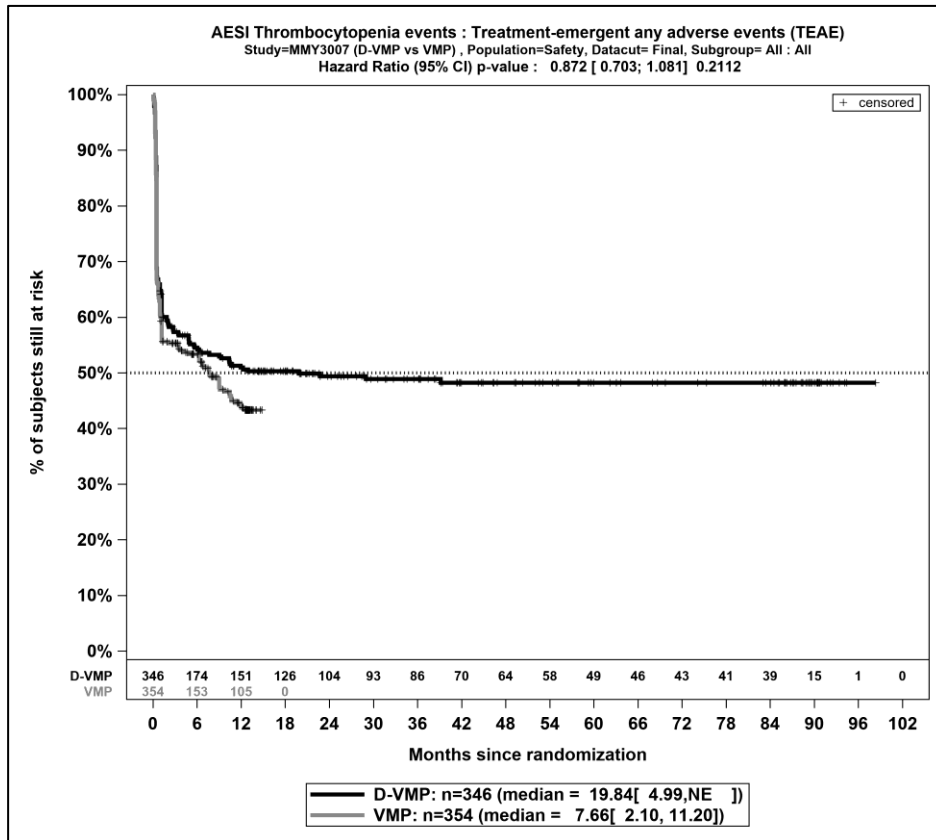
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 120 Ereignisse (34,7%) und im Kontrollarm 134 Ereignisse (37,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,88 [0,68; 1,14]; p=0,3350).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (1,7%) 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=1,24 [0,33; 4,62]; p=0,7492).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie* 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=0,84 [0,05; 13,45]; p=0,9017).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (0,9%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,40 [0,23; 8,37]; p=0,7149).

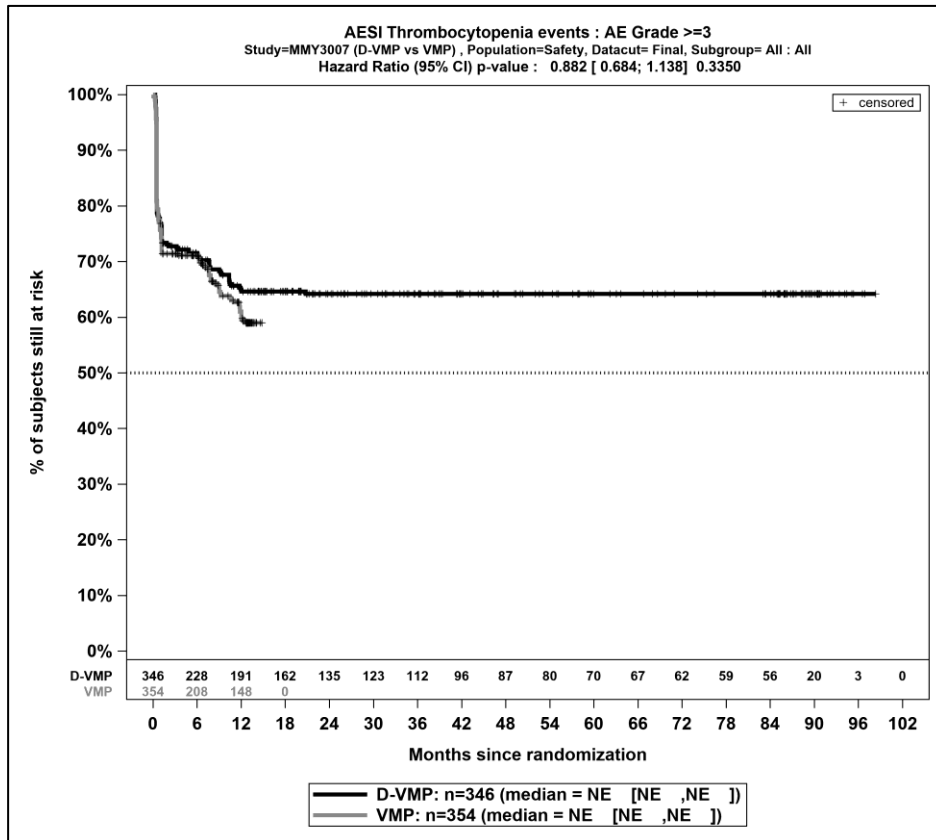
Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie* für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-124 bis Abbildung 4-128.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

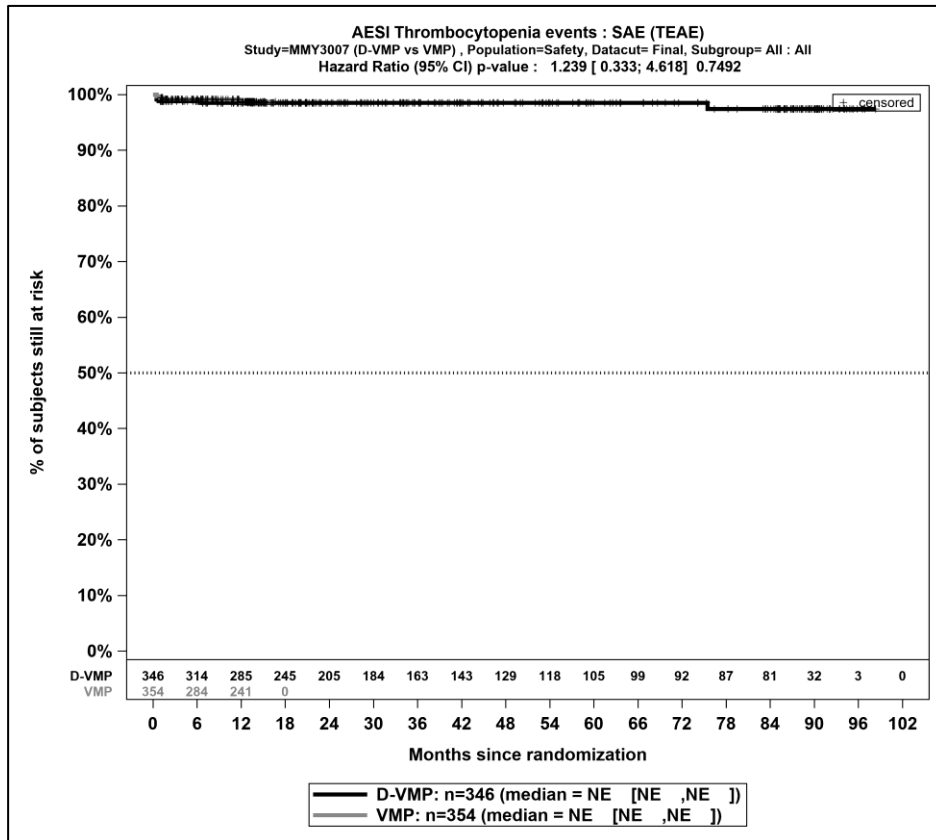
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

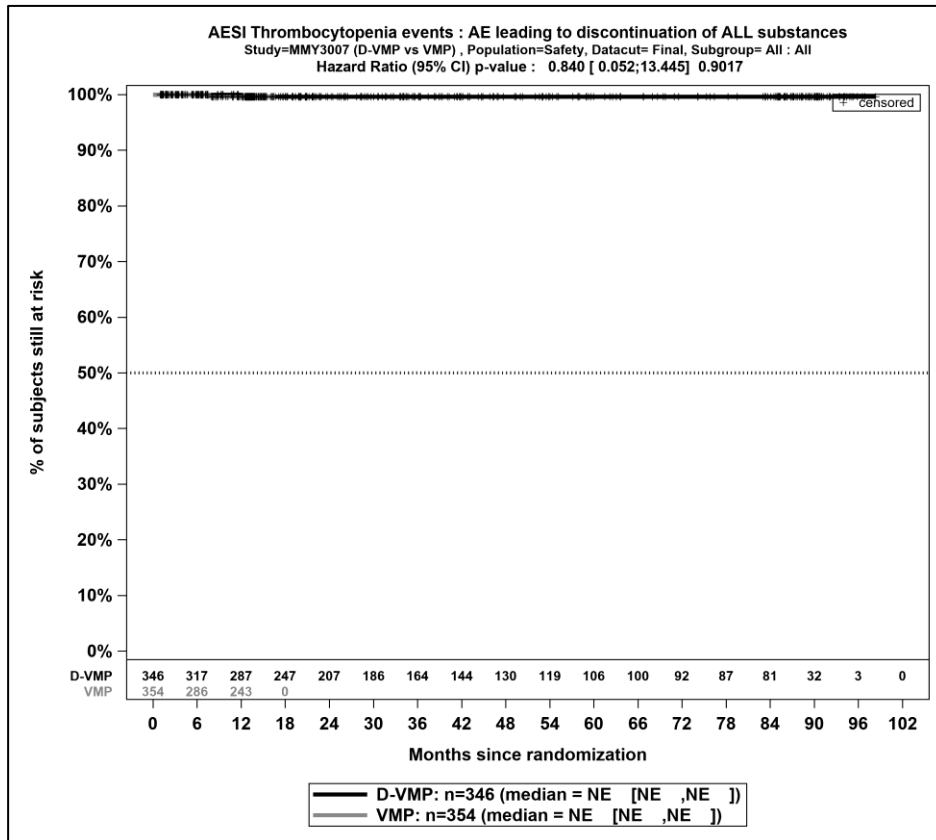
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

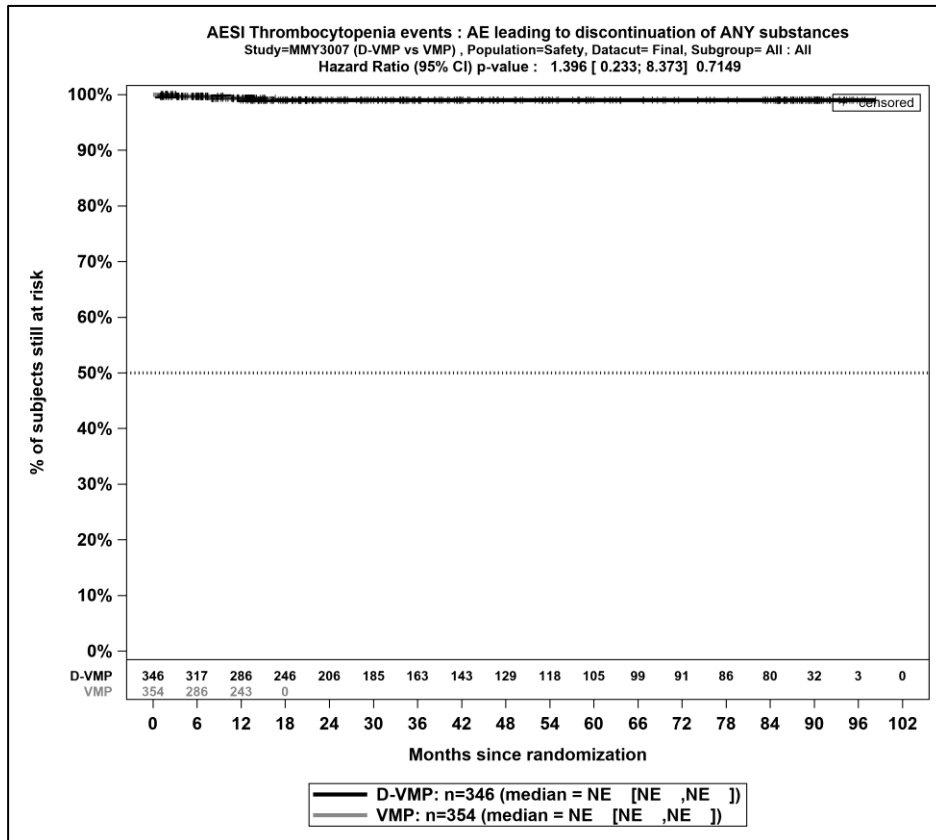
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - *UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

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

Tabelle 4-129: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Opportunistische Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

UE von besonderem Interesse – Opportunistische Infektionen	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen								
ALCYONE	54/346 (15,6%)	NA [NA; NA]	33/354 (9,3%)	NA [NA; NA]	1,82 [1,15; 2,90] p=0,0098	1,69 [1,13; 2,52] p=0,0110	6,40% [1,50%; 11,30%] p=0,0099	0,98 [0,60; 1,58] p=0,9232
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen								
ALCYONE	7/346 (2,0%)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,40; 3,68] p=0,7272	1,21 [0,42; 3,52] p=0,7269	0,40% [-1,60%; 2,30%] p=0,7274	0,60 [0,17; 2,14] p=0,4312
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen								
ALCYONE	4/346 (1,2%)	NA [NA; NA]	4/354 (1,1%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,25; 4,35] p=0,9441	1,05 [0,28; 3,96] p=0,9442	0,10% [-1,50%; 1,60%] p=0,9445	0,63 [0,14; 2,83] p=0,5445
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen								
ALCYONE	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3238	NA [NA; NA] p=0,9984
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen								
ALCYONE	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3238	NA [NA; NA] p=0,9984
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p>								

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

UE von besonderem Interesse – <i>Opportunistische Infektionen</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen* im Behandlungsarm 54 Ereignisse (15,6%) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (9,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,82 [1,15; 2,90]; p=0,0098), das Relative Risiko (RR=1,69 [1,13; 2,52]; p=0,0110) und die Risikodifferenz (RD=6,40% [1,50%; 11,30%]; p=0,0099) 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=0,98 [0,60; 1,58]; p=0,9232).

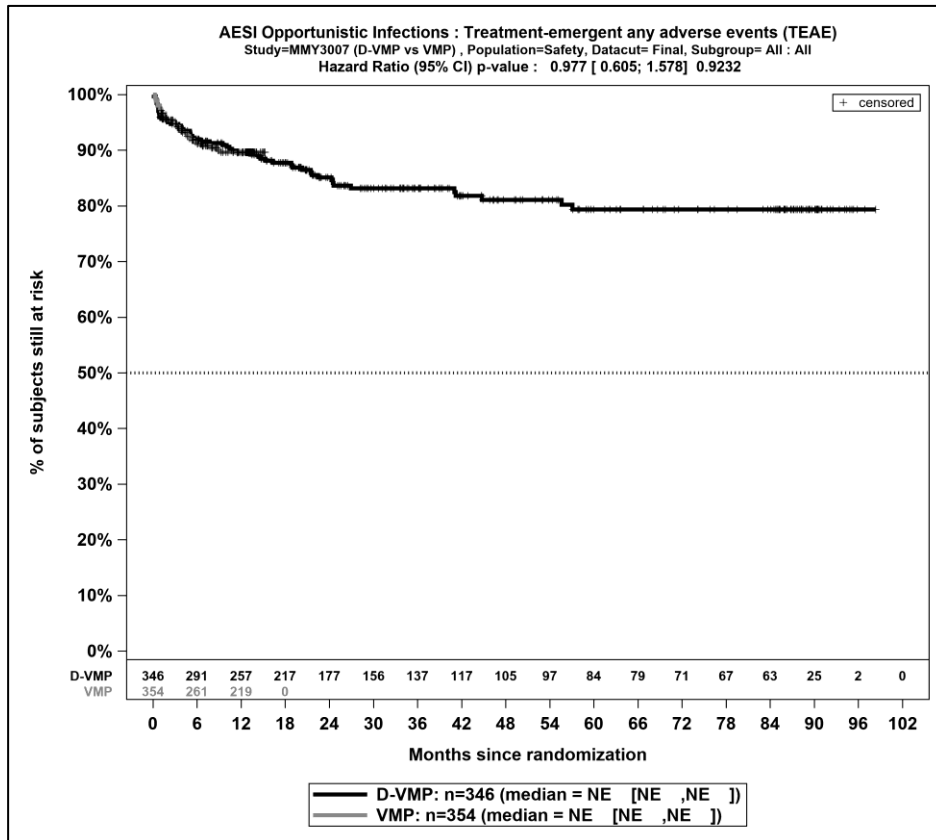
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (2,0%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (1,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,60 [0,17; 2,14]; p=0,4312).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (1,2%) 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=0,63 [0,14; 2,83]; p=0,5445).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) 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. Da im Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) 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. Da im Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

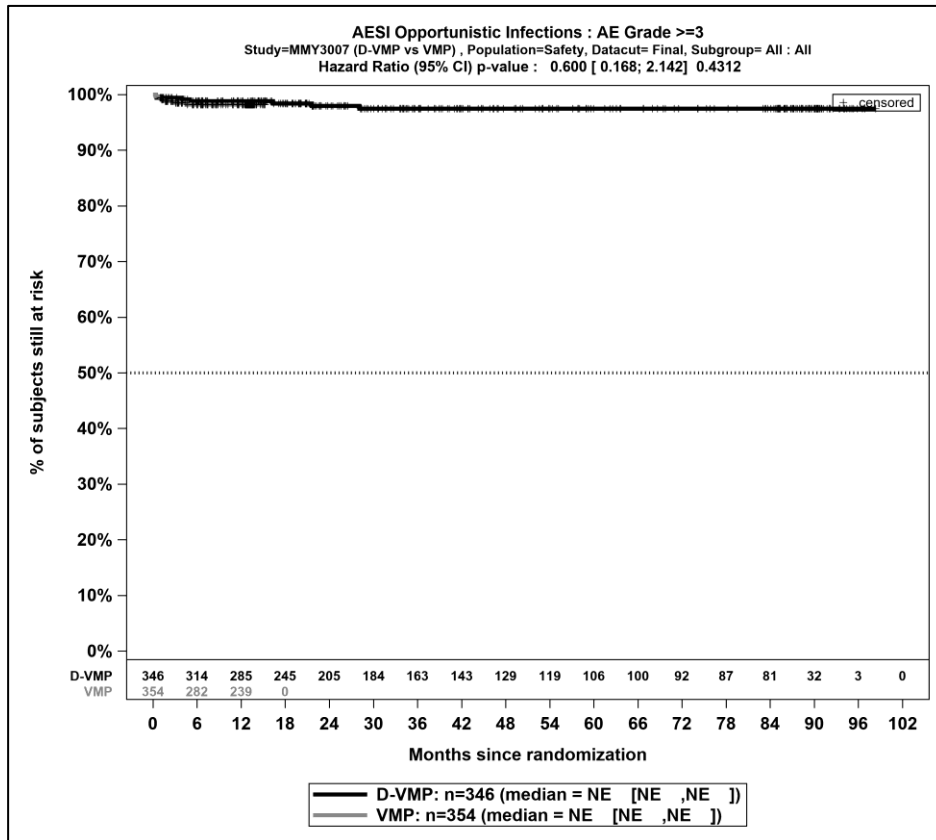
Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Opportunistische Infektionen* für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-129 bis Abbildung 4-133.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

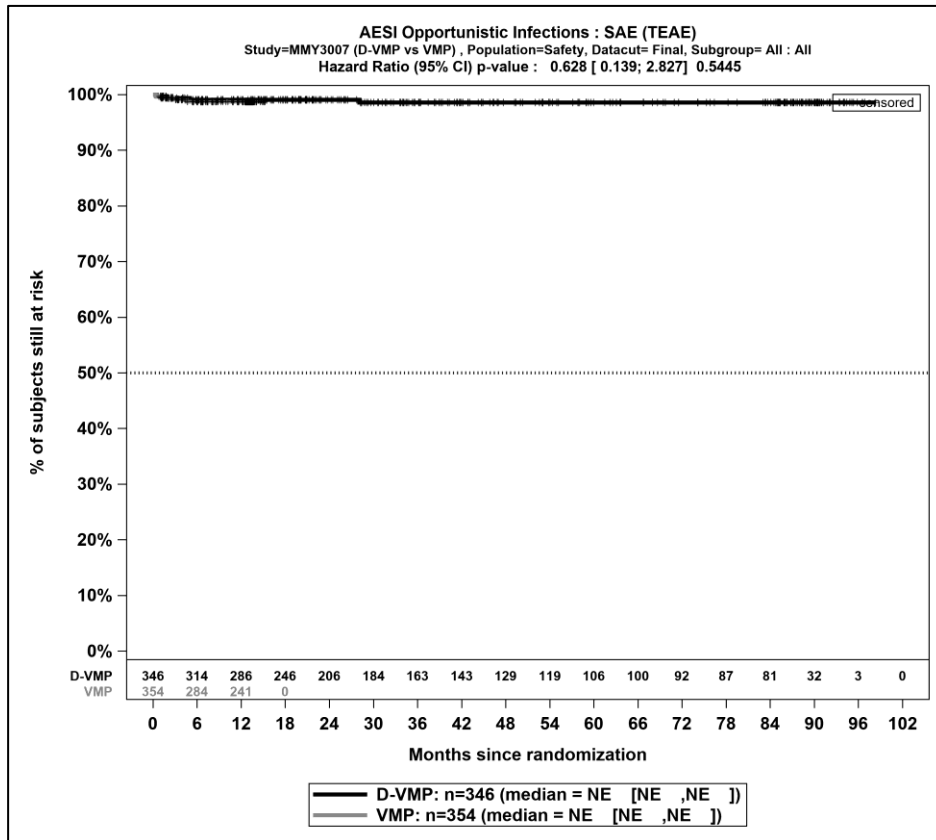
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

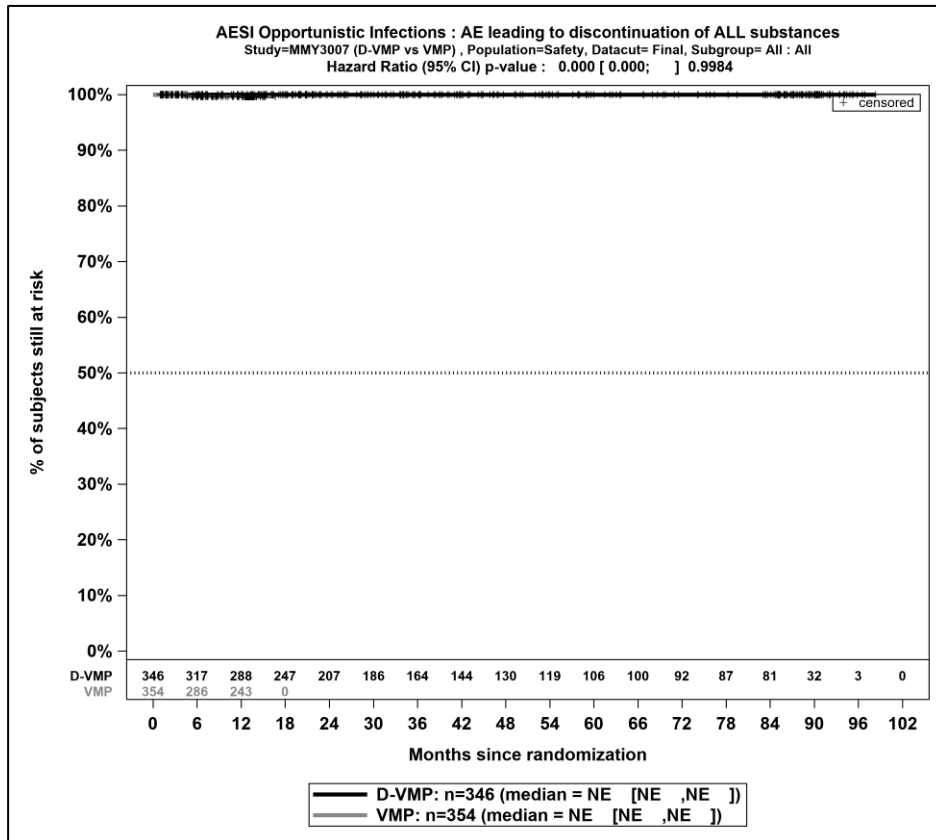
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

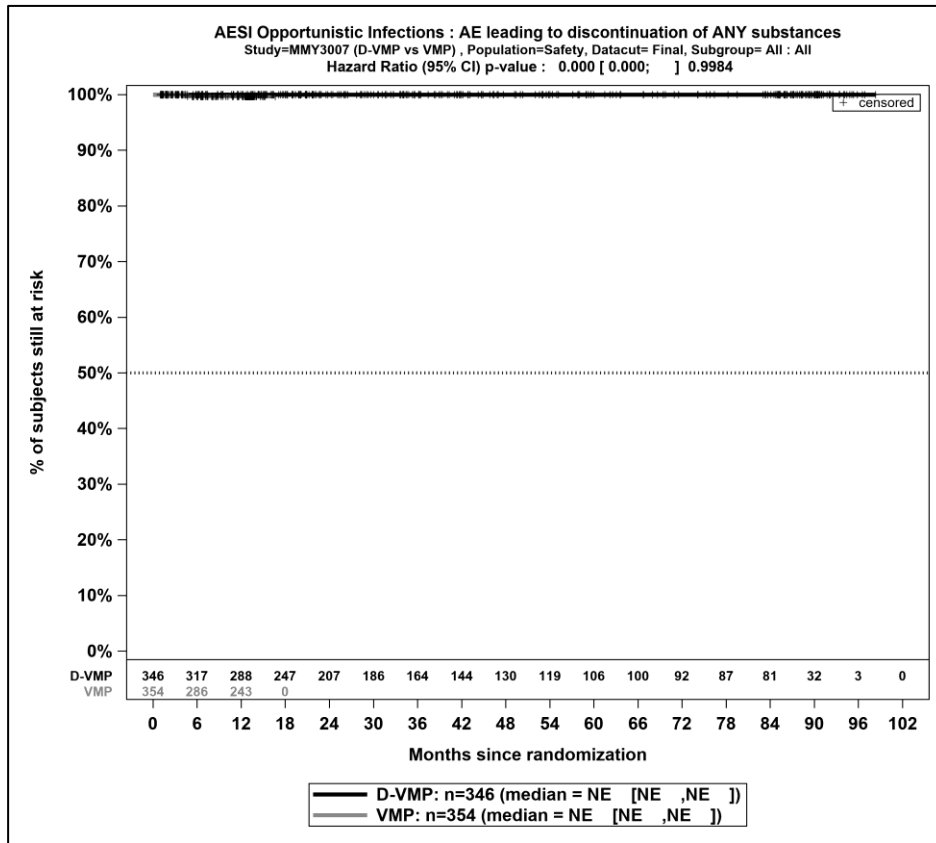
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - *UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* - *UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

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

Tabelle 4-130: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – periphere Neuropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

UE von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie								
ALCYONE	113/346 (32,7%)	NA [NA; NA]	133/354 (37,6%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,59; 1,10] p=0,1692	0,87 [0,71; 1,06] p=0,1714	-5,00% [-12,00%; 2,10%] p=0,1693	0,74 [0,57; 0,96] p=0,0240
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie								
ALCYONE	10/346 (2,9%)	NA [NA; NA]	18/354 (5,1%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,26; 1,22] p=0,1413	0,57 [0,27; 1,22] p=0,1477	-2,20% [-5,10%; 0,70%] p=0,1395	0,55 [0,25; 1,19] p=0,1275
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie								
ALCYONE	4/346 (1,2%)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6%)	NA [NA; NA]	2,06 [0,37; 11,36] p=0,3983	2,04 [0,38; 10,95] p=0,4066	0,60% [-0,80%; 2,00%] p=0,3985	1,94 [0,35; 10,58] p=0,4465
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Periphere Neuropathie								
ALCYONE	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	7/354 (2,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,00% [-3,40%; -0,50%] p=0,0080	NA [NA; NA] p=0,9957
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Periphere Neuropathie								
ALCYONE	8/346 (2,3%)	NA [NA; NA]	8/354 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,38; 2,79] p=0,9554	1,03 [0,39; 2,70] p=0,9551	0,10% [-2,10%; 2,30%] p=0,9551	1,01 [0,38; 2,70] p=0,9806
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p>								

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

UE von besonderem Interesse – <i>Periphere Neuropathie</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie* im Behandlungsarm 113 Ereignisse (32,7%) und im Kontrollarm 133 Ereignisse (37,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,74 [0,57; 0,96]; p=0,0240).

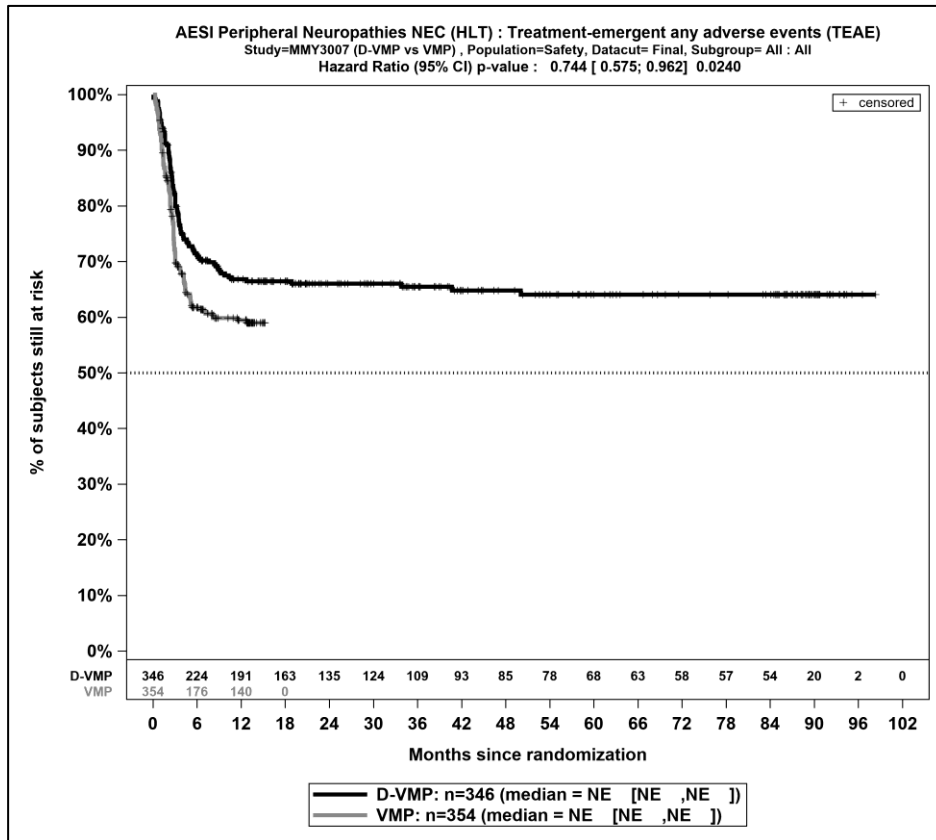
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (2,9%) und im Kontrollarm 18 Ereignisse (5,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,55 [0,25; 1,19]; p=0,1275).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (1,2%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,94 [0,35; 10,58]; p=0,4465).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Periphere Neuropathie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (2,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=-2,00% [-3,40%; -0,50%]; p=0,0080). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - Periphere Neuropathie* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (2,3%) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (2,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,38; 2,70]; p=0,9806).

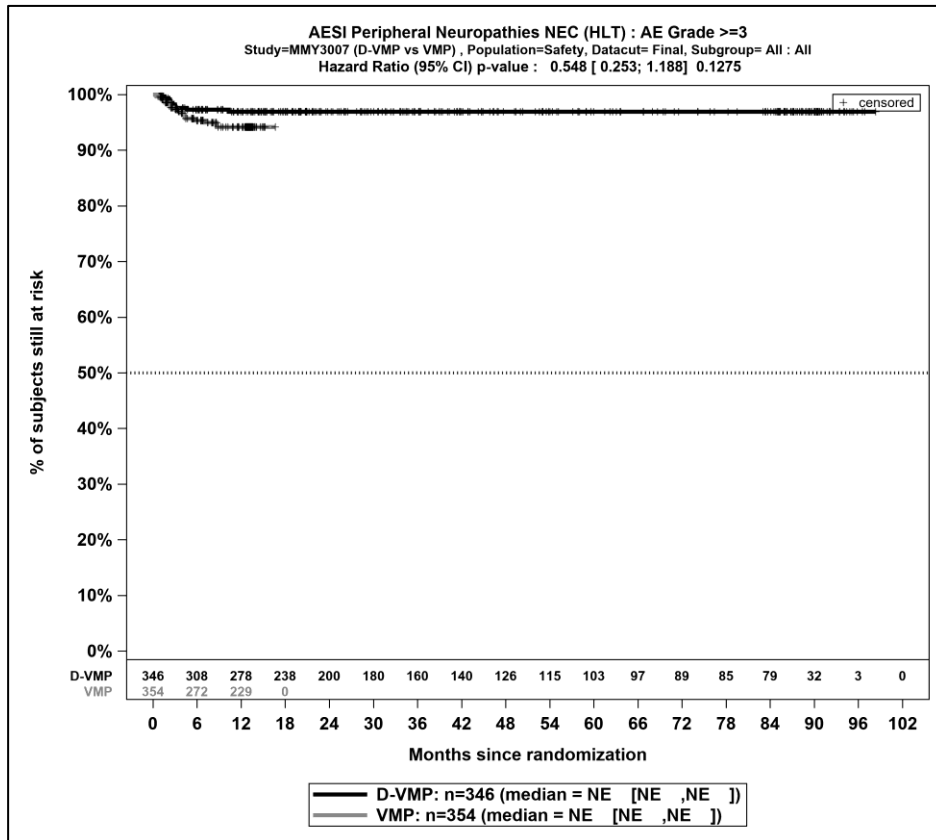
Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie* für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-134 bis Abbildung 4-138.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

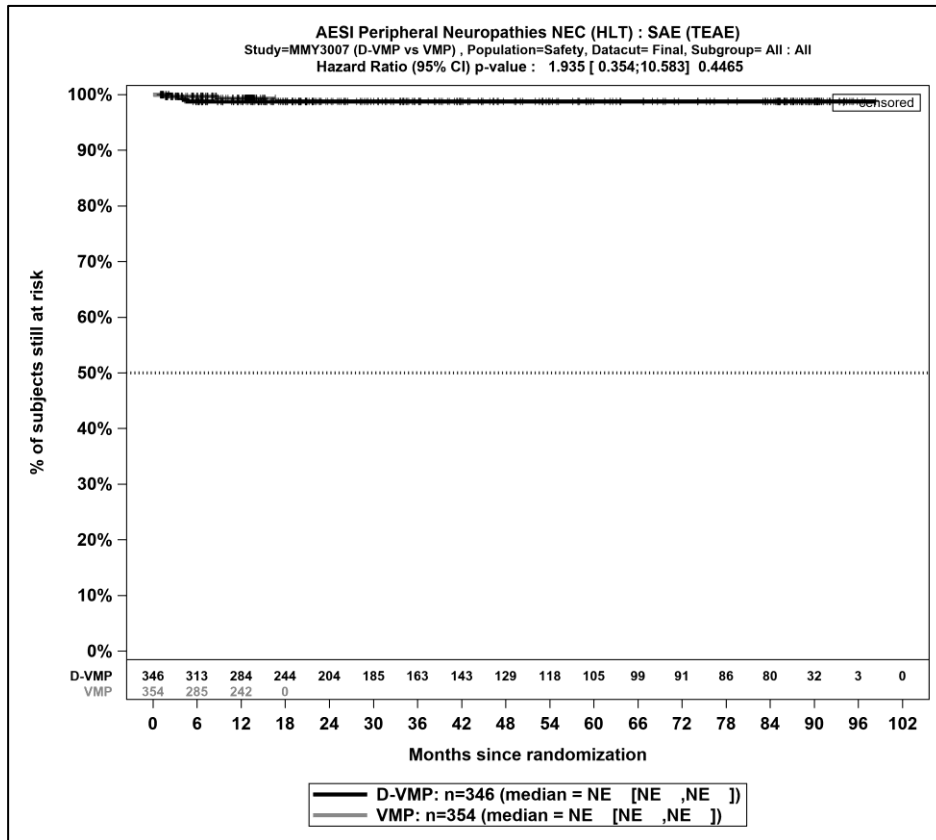
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

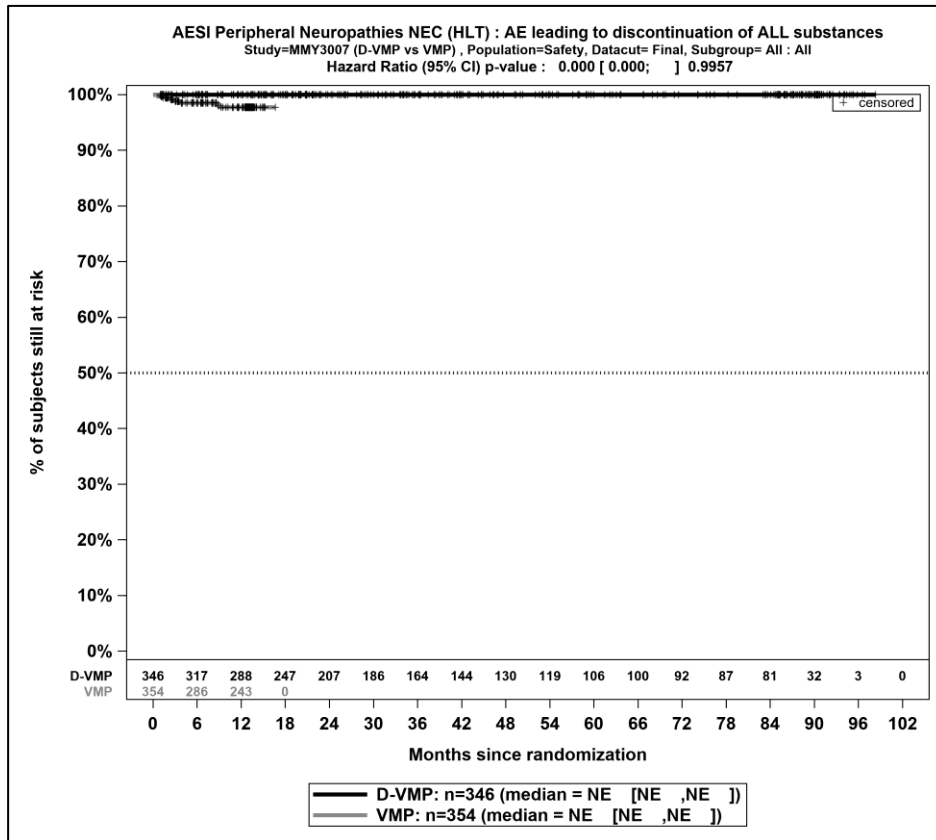
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE*



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

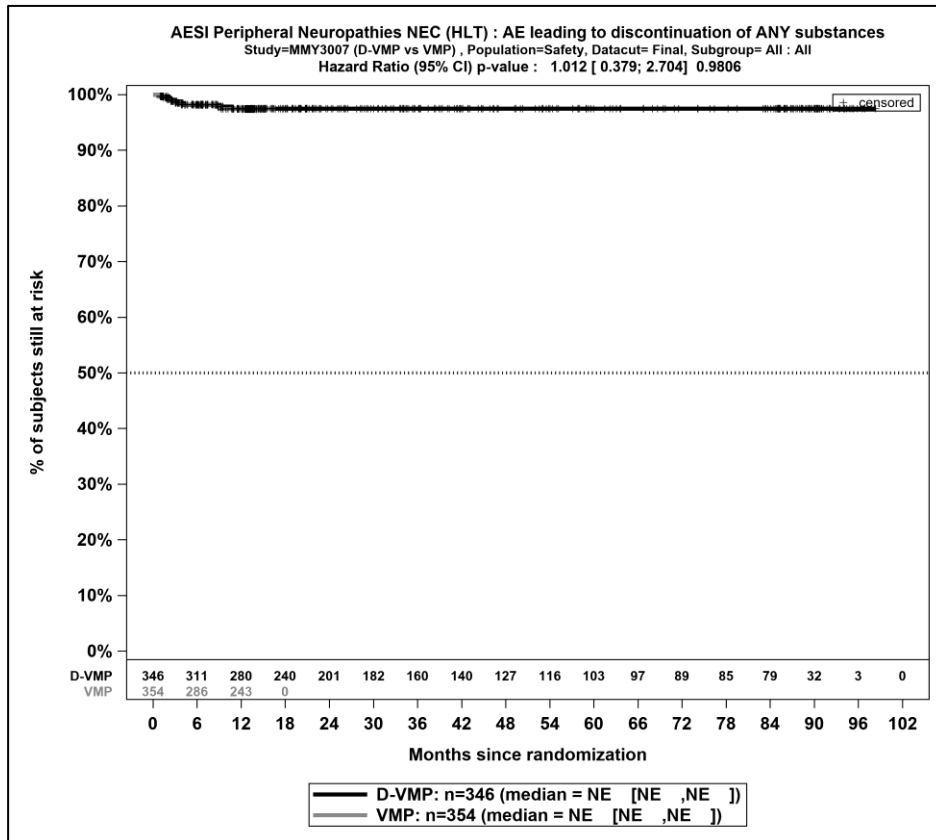
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE*



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* - *UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

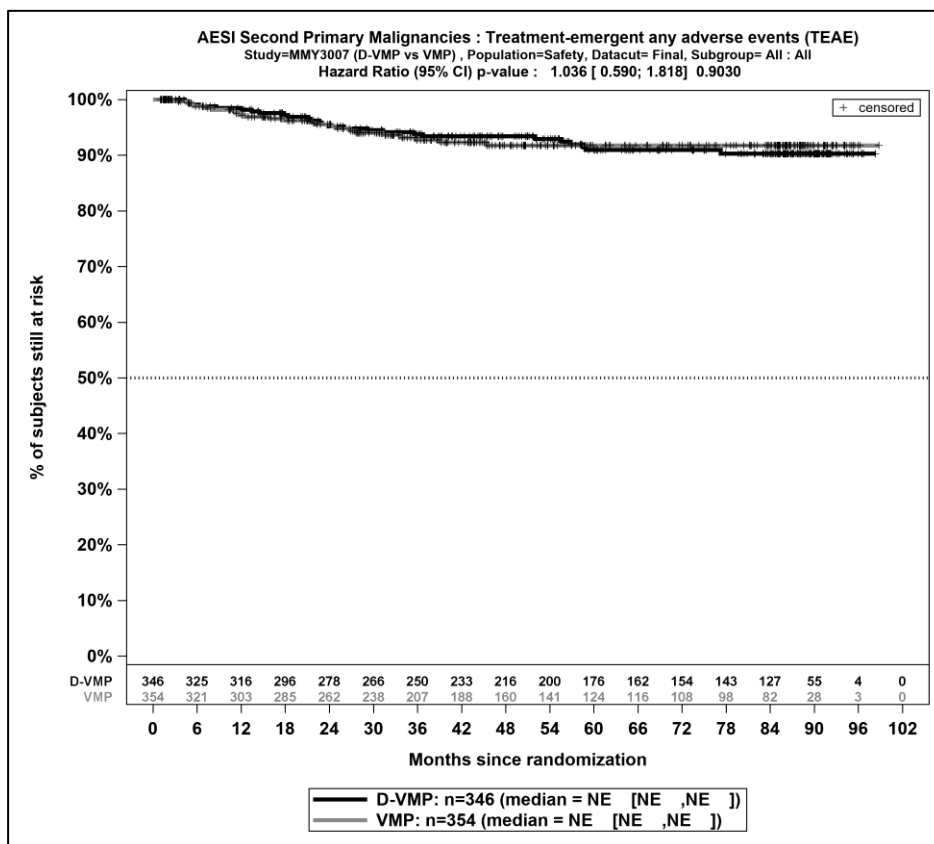
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-131: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome								
ALCYONE	26/346 (7,5%)	NA [NA; NA]	23/354 (6,5%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,66; 2,09] p=0,5881	1,16 [0,67; 2,01] p=0,5901	1,00% [-2,80%; 4,90%] p=0,5892	1,04 [0,59; 1,82] p=0,9030
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome* im Behandlungsarm 26 Ereignisse (7,5%) und im Kontrollarm 23 Ereignisse (6,5%). 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=1,04 [0,59; 1,82]; p=0,9030).

Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome* für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befindet sich in Abbildung 4-139.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

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

Tabelle 4-132: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Tumorlysesyndrom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

UE von besonderem Interesse – Tumorlysesyndrom	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom								
ALCYONE	2/346 (0,6%)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,14; 7,43] p=0,9767	1,03 [0,15; 7,08] p=0,9765	0,00% [-1,10%; 1,10%] p=0,9766	1,04 [0,15; 7,39] p=0,9679
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom								
ALCYONE	2/346 (0,6%)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,14; 7,43] p=0,9767	1,03 [0,15; 7,08] p=0,9765	0,00% [-1,10%; 1,10%] p=0,9766	1,04 [0,15; 7,39] p=0,9679
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom								
ALCYONE	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 17,02] p=1,0000	1,00 [0,07; 15,04] p=1,0000	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=1,0000	1,02 [0,06; 16,35] p=0,9875
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom								
ALCYONE	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3138	NA [NA; NA] p=0,9984
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom								
ALCYONE	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3138	NA [NA; NA] p=0,9984
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p>								

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

UE von besonderem Interesse – <i>Tumorlysesyndrom</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,6%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,04 [0,15; 7,39]; p=0,9679).

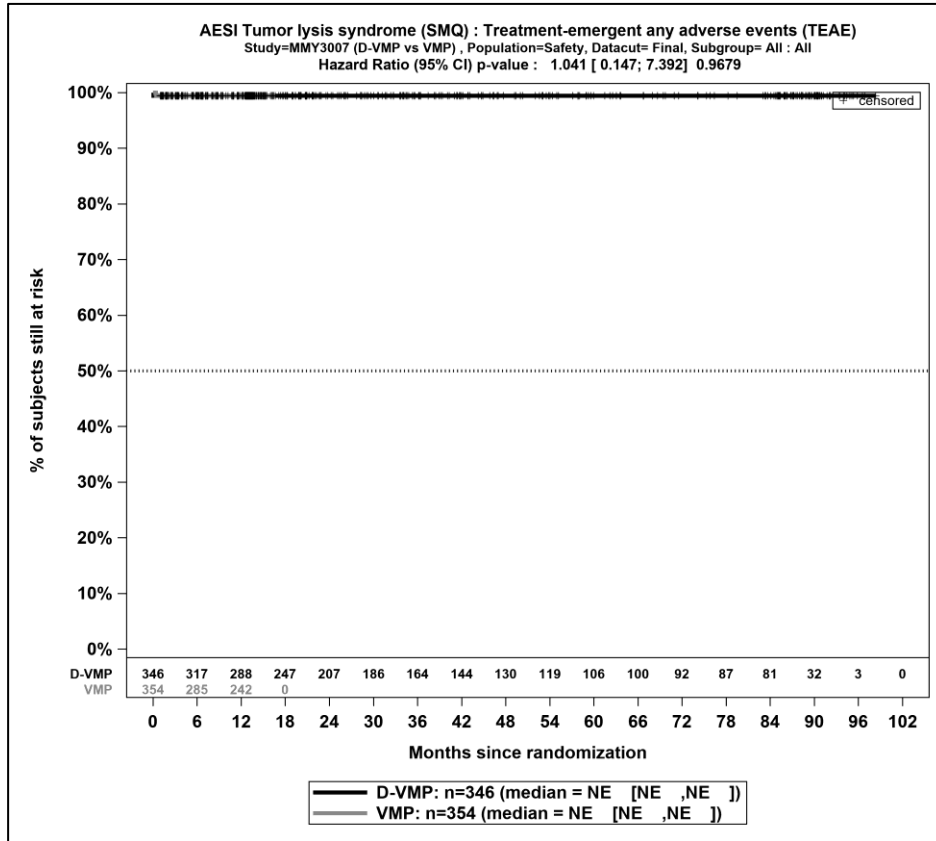
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,6%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,04 [0,15; 7,39]; p=0,9679).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,02 [0,06; 16,35]; p=0,9875).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) 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. Da im Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) 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. Da im Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

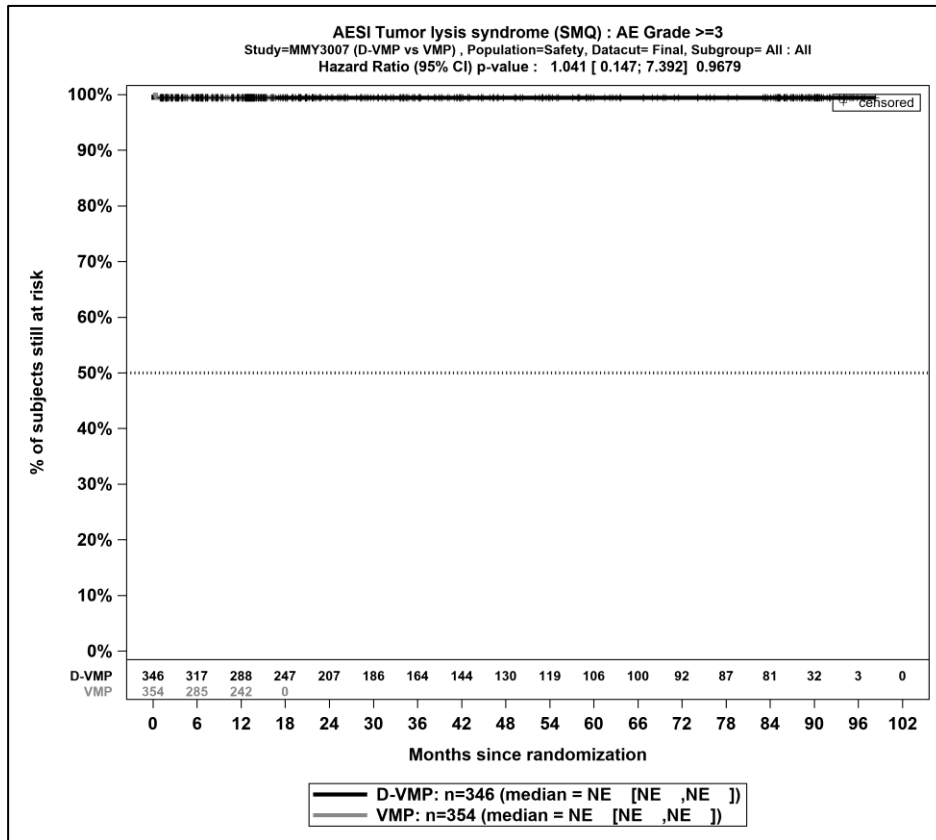
Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Tumorlysesyndrom* für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-165 bis Abbildung 4-169.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

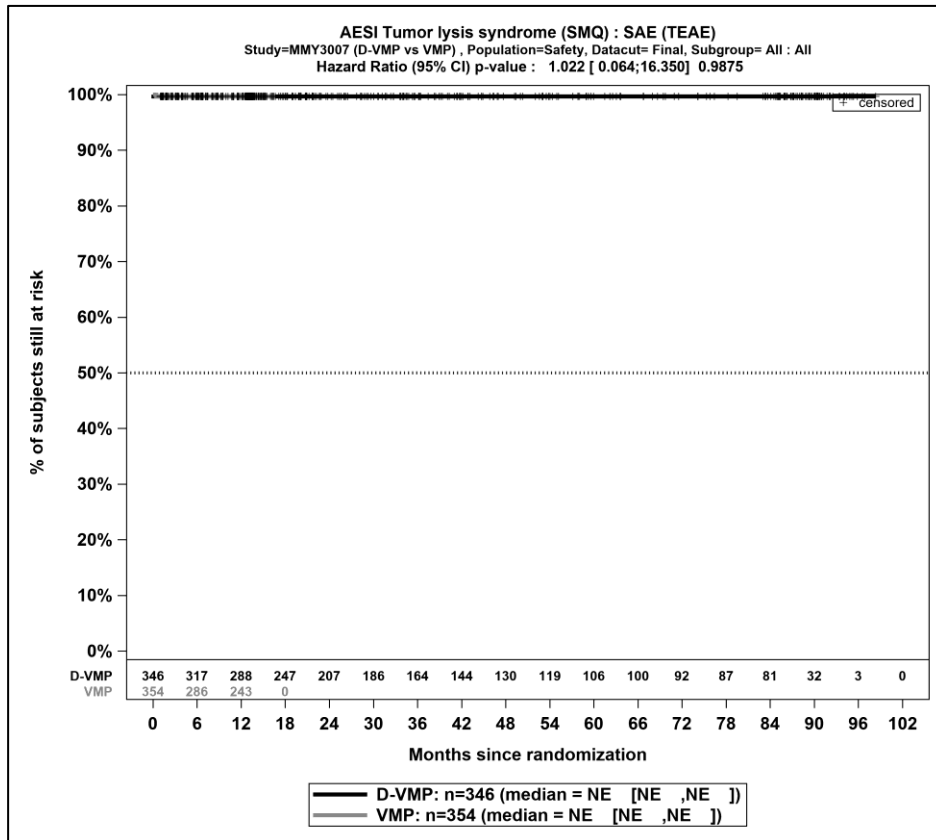
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

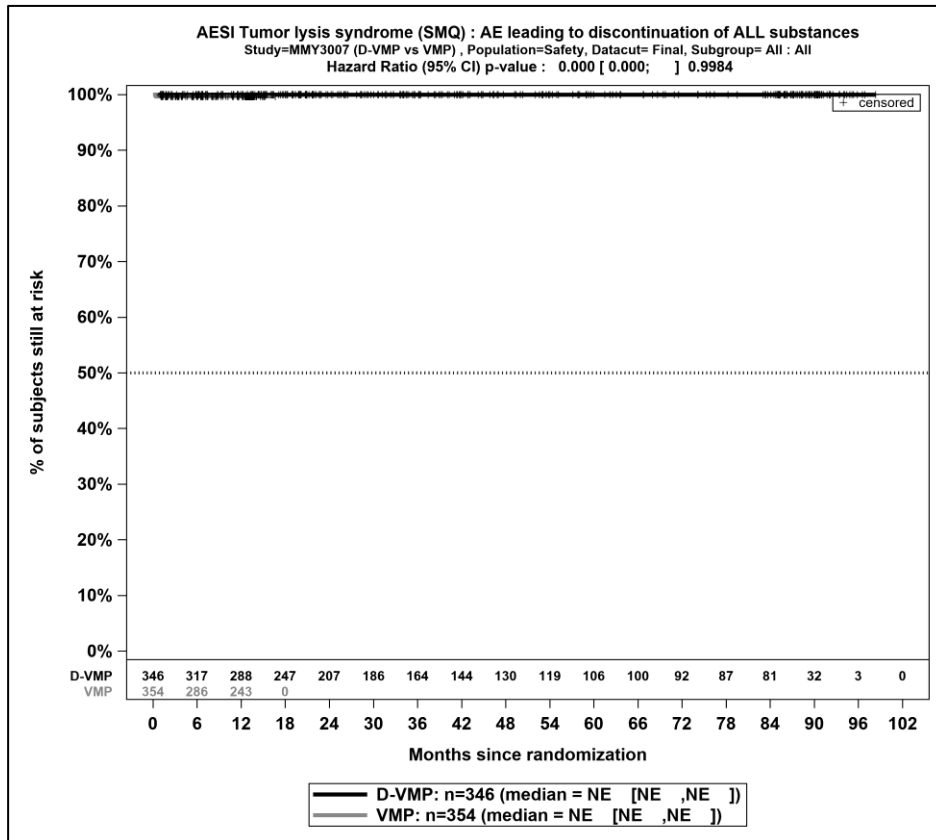
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

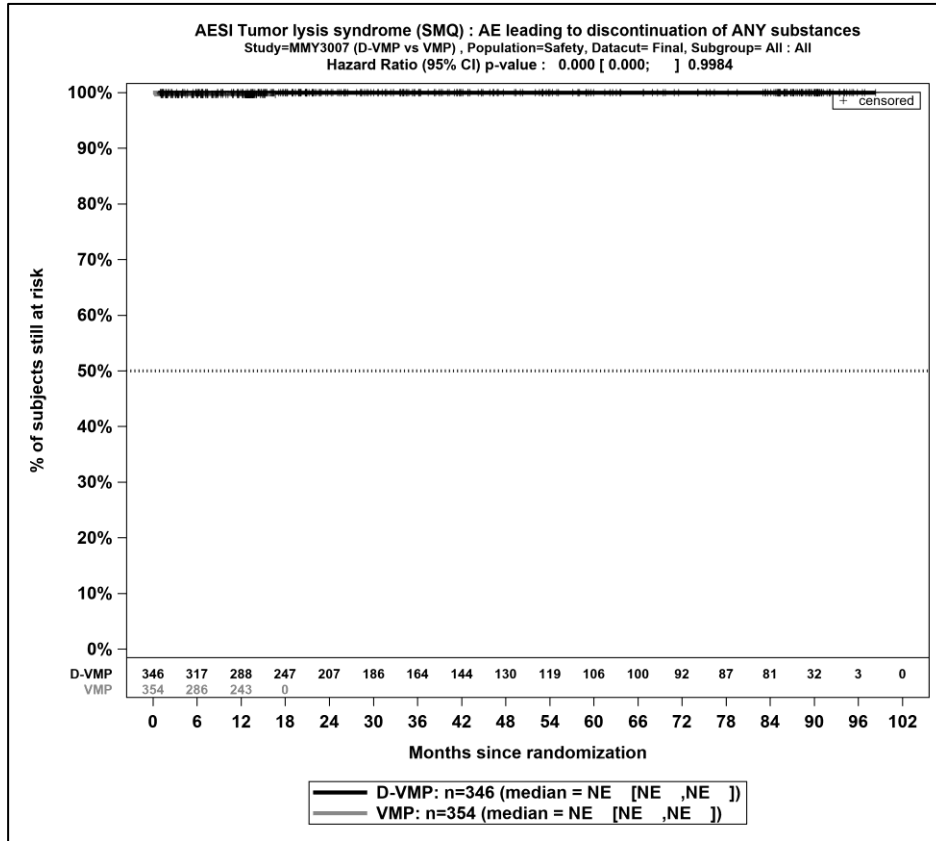
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* - *UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

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

Tabelle 4-133: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Intravaskuläre Hämolyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

UE von besonderem Interesse – Intravaskuläre Hämolyse	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse								
ALCYONE	2/346 (0,6%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,18; 21,90] p=0,5637	2,00 [0,18; 22,06] p=0,5714	0,30% [-0,70%; 1,30%] p=0,5642	1,91 [0,17; 21,09] p=0,5974
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse								
ALCYONE	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse								
ALCYONE	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Intravaskuläre Hämolyse								
ALCYONE	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Intravaskuläre Hämolyse								
ALCYONE	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p>								

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

UE von besonderem Interesse – <i>Intravaskuläre Hämolyse</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,6%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,91 [0,17; 21,09]; p=0,5974).

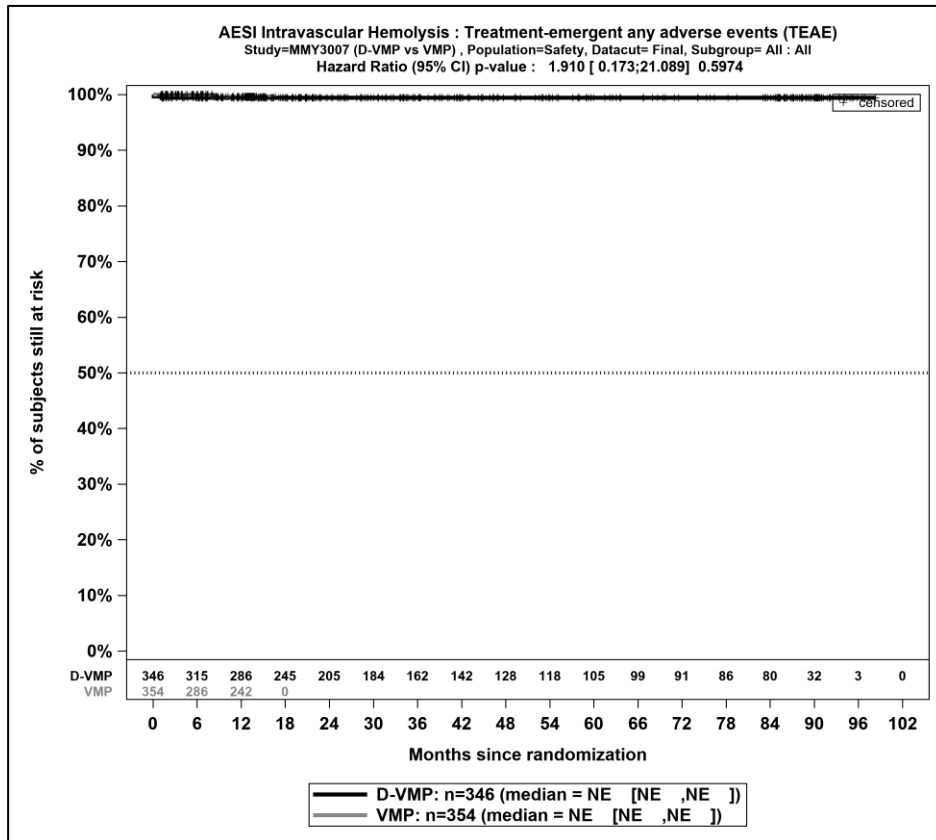
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Intravaskuläre Hämolyse* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - Intravaskuläre Hämolyse* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

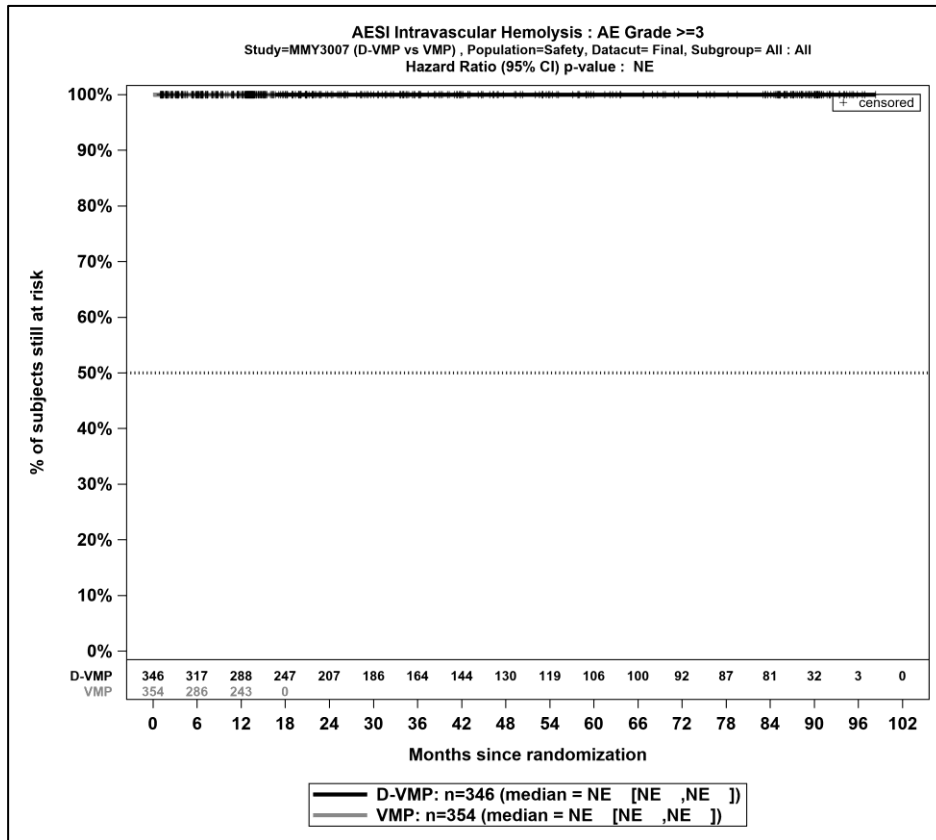
Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Intravaskuläre Hämolyse* für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-145 bis Abbildung 4-149.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

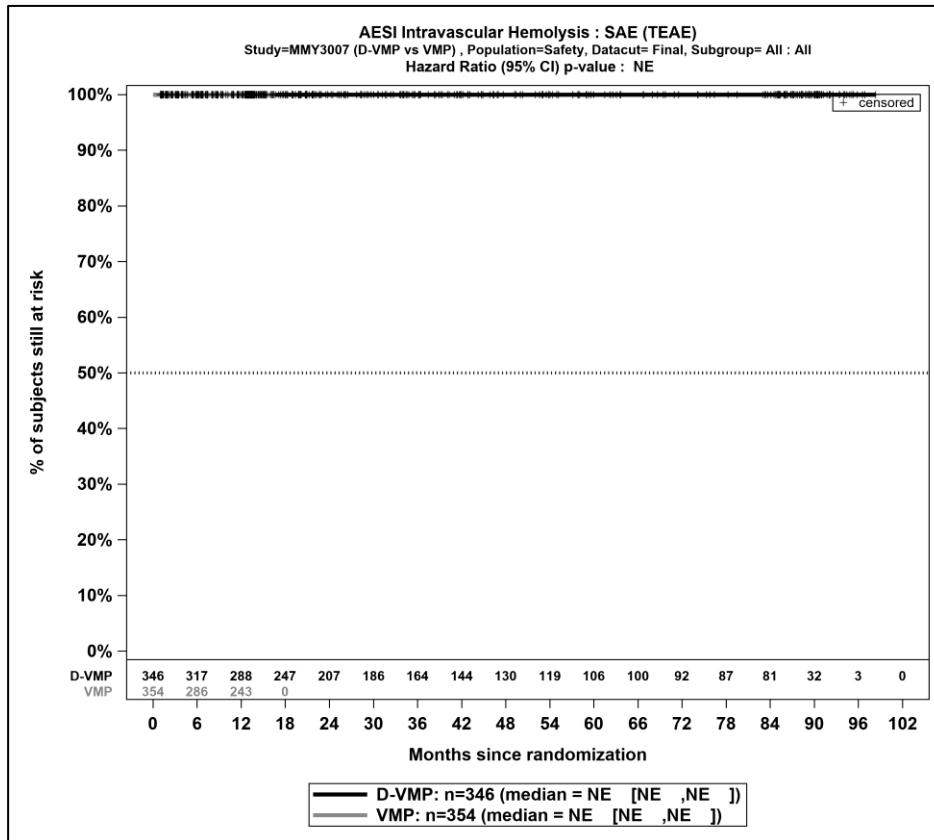
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

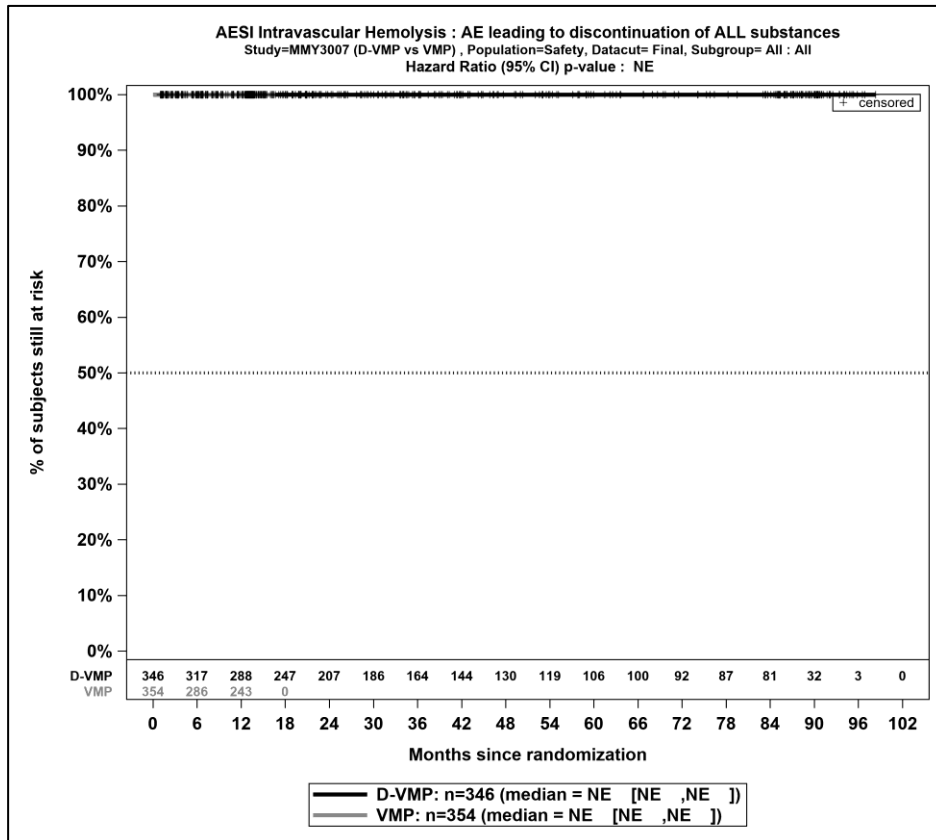
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

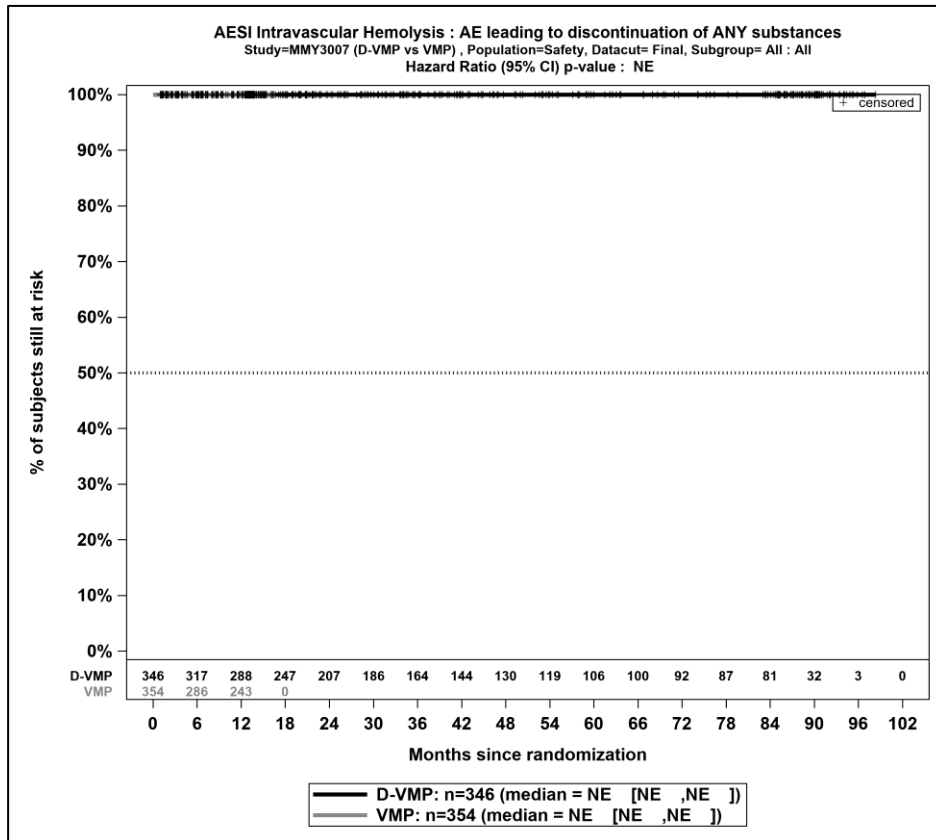
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* - *UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

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

Tabelle 4-134: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Hypertonie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

UE von besonderem Interesse – Hypertonie	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie								
ALCYONE	52/346 (15,0%)	NA [NA; NA]	11/354 (3,1%)	NA [NA; NA]	5,56 [2,84; 10,88] p<0,0001	4,81 [2,56; 9,05] p<0,0001	11,90% [7,70%; 16,00%] p<0,0001	3,27 [1,66; 6,47] p=0,0007
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie								
ALCYONE	24/346 (6,9%)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7%)	NA [NA; NA]	4,36 [1,75; 10,87] p=0,0007	4,05 [1,68; 9,76] p=0,0018	5,20% [2,20%; 8,20%] p=0,0006	2,34 [0,90; 6,09] p=0,0823
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie								
ALCYONE	2/346 (0,6%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	2,05 [0,19; 22,11] p=0,5428	2,05 [0,19; 21,93] p=0,5514	0,30% [-0,70%; 1,30%] p=0,5471	2,07 [0,19; 22,87] p=0,5517
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie								
ALCYONE	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie								
ALCYONE	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p>								

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

UE von besonderem Interesse – Hypertonie	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie* im Behandlungsarm 52 Ereignisse (15,0%) und im Kontrollarm 11 Ereignisse (3,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=5,56 [2,84; 10,88]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=4,81 [2,56; 9,05]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=11,90% [7,70%; 16,00%]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=3,27 [1,66; 6,47]; $p=0,0007$).

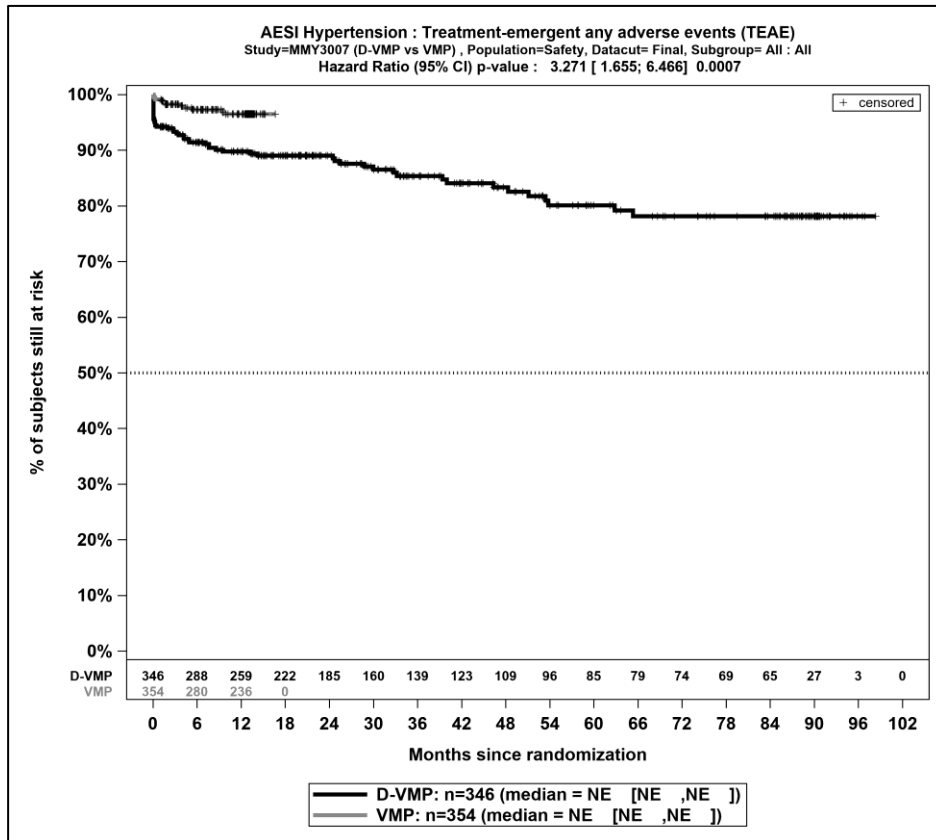
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie* im Behandlungsarm 24 Ereignisse (6,9%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (1,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,36 [1,75; 10,87]; $p=0,0007$), das Relative Risiko (RR=4,05 [1,68; 9,76]; $p=0,0018$) und die Risikodifferenz (RD=5,20% [2,20%; 8,20%]; $p=0,0006$) 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=2,34 [0,90; 6,09]; $p=0,0823$).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,6%) 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=2,07 [0,19; 22,87]; $p=0,5517$).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

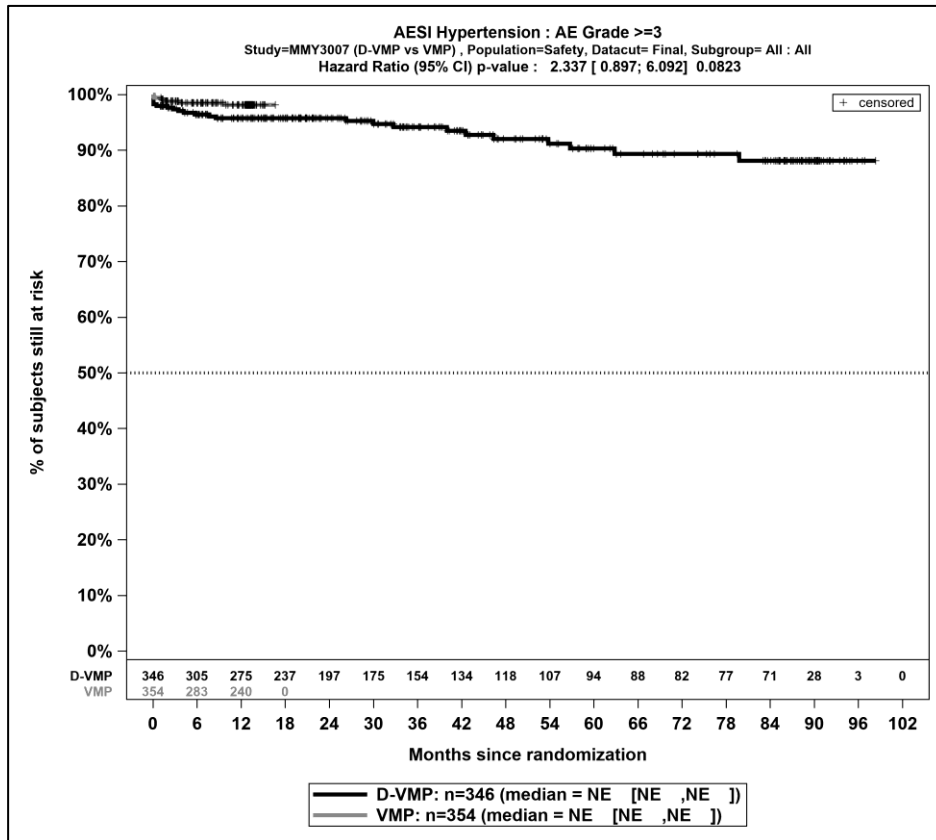
Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Hypertonie* für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-150 bis Abbildung 4-154.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

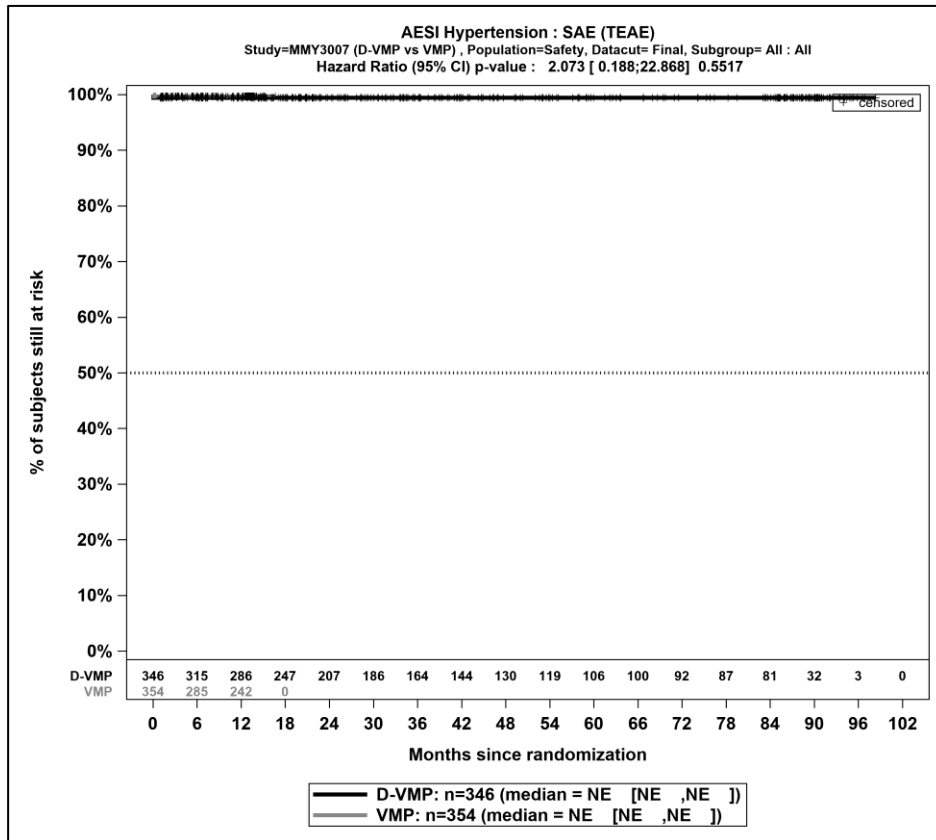
Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

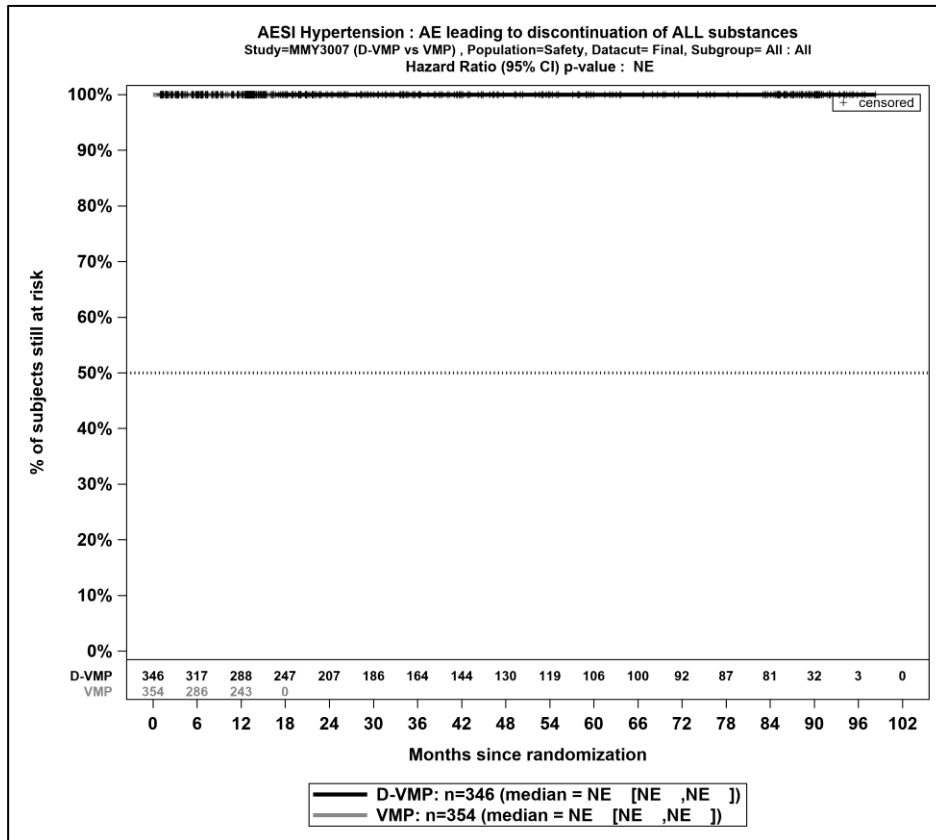
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

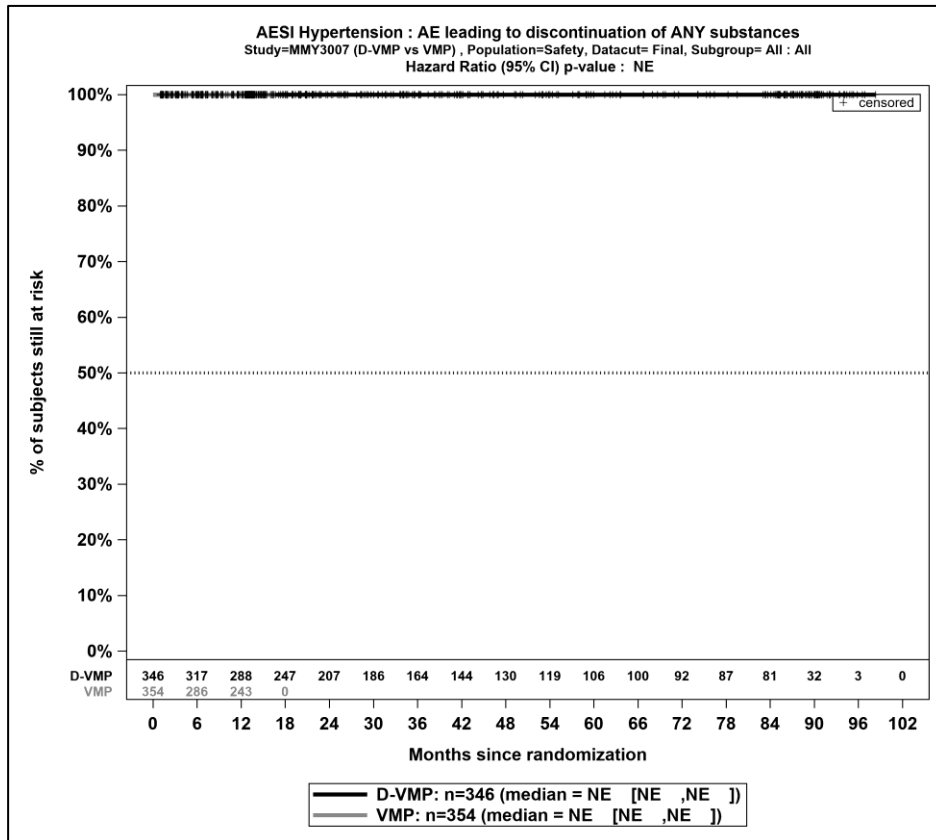
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - *UE von besonderem Interesse - Hypertonie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* - *UE von besonderem Interesse - Hypertonie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

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

Tabelle 4-135: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

UE von besonderem Interesse – COVID-19	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19								
ALCYONE	31/346 (9,0%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,00% [6,00%; 12,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - COVID-19								
ALCYONE	6/346 (1,7%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,70% [0,40%; 3,10%] p=0,0138	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19								
ALCYONE	8/346 (2,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,30% [0,70%; 3,90%] p=0,0043	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - COVID-19								
ALCYONE	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - COVID-19								
ALCYONE	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p>								

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

UE von besonderem Interesse – COVID-19	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19* im Behandlungsarm 31 Ereignisse (9,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=9,00% [6,00%; 12,00%]; p<0,0001). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

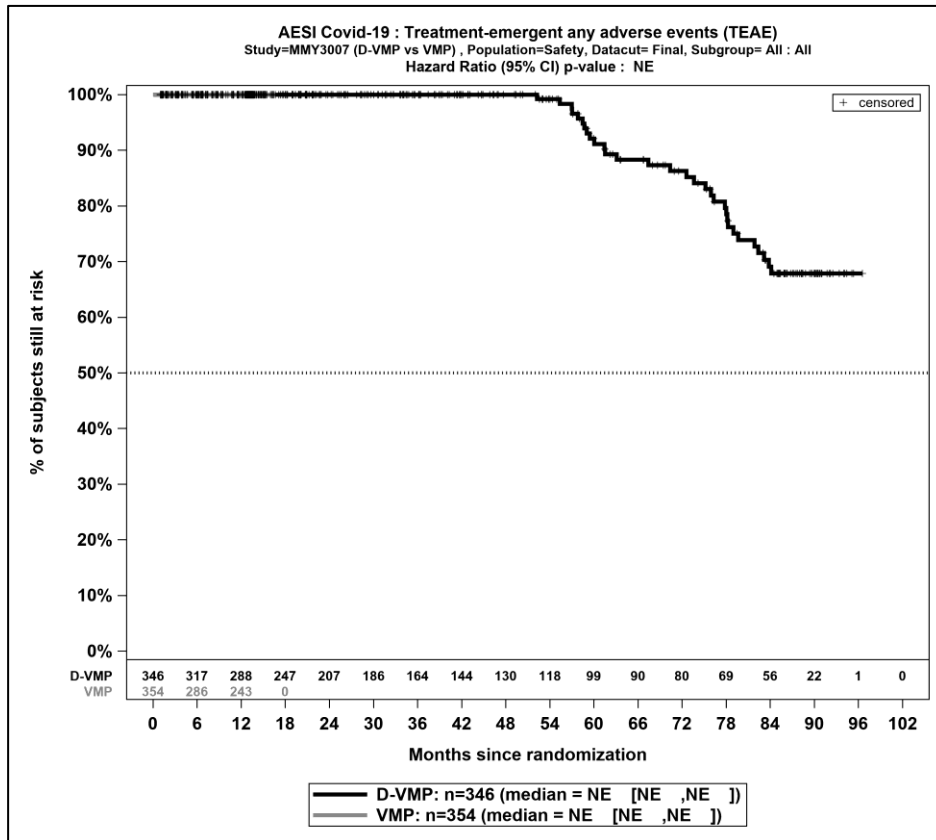
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - COVID-19* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (1,7%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=1,70% [0,40%; 3,10%]; p=0,0138). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (2,3%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=2,30% [0,70%; 3,90%]; p=0,0043). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - COVID-19* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - COVID-19* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

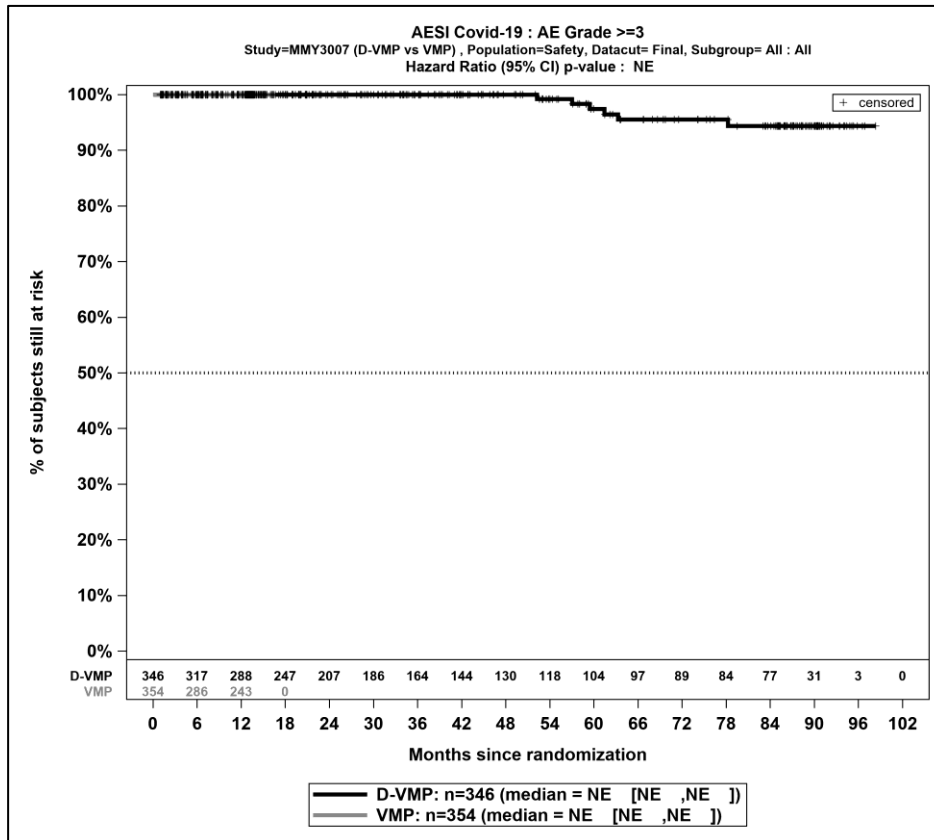
Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – COVID-19* für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-155 bis Abbildung 4-159.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

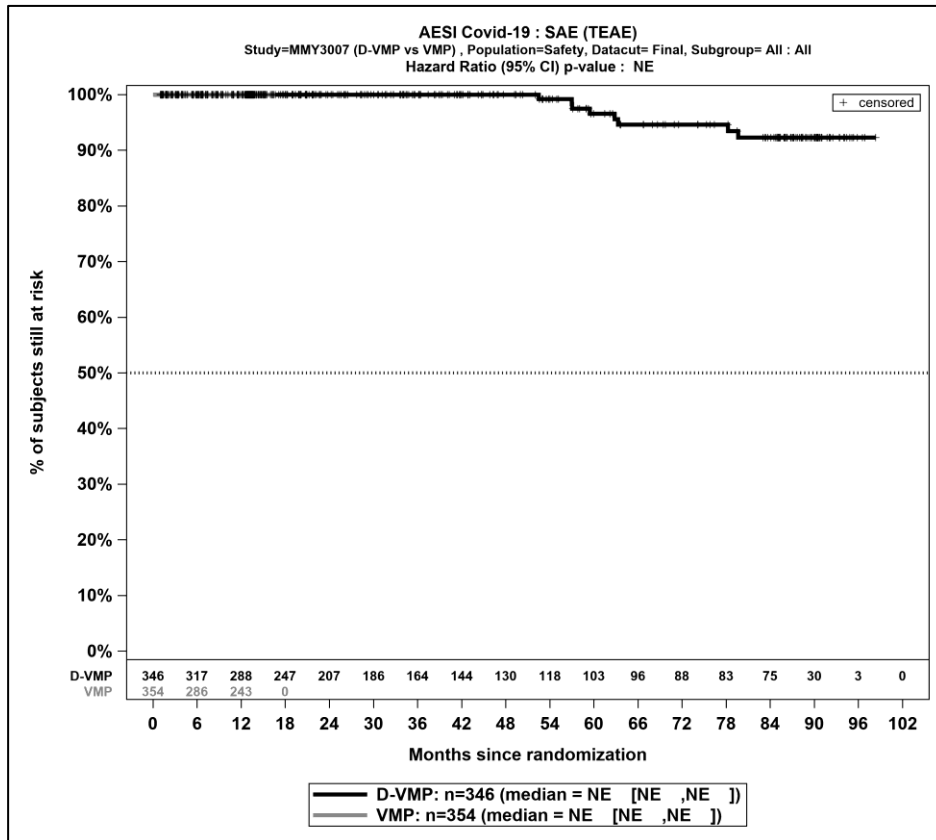
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

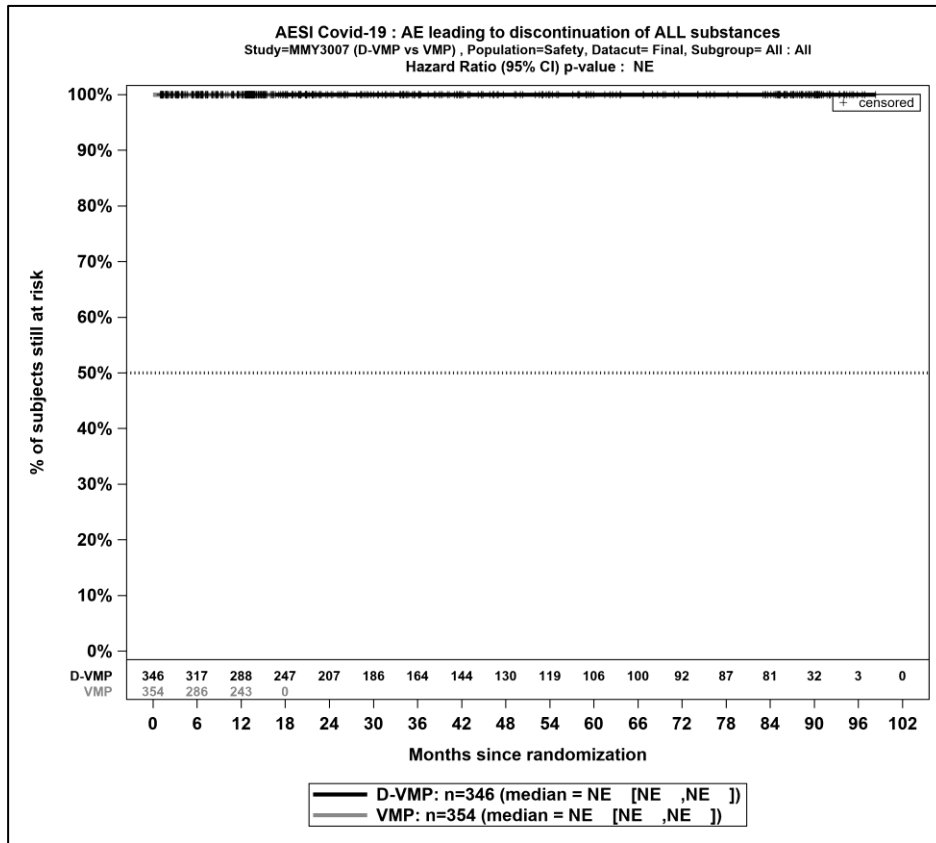
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE*



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

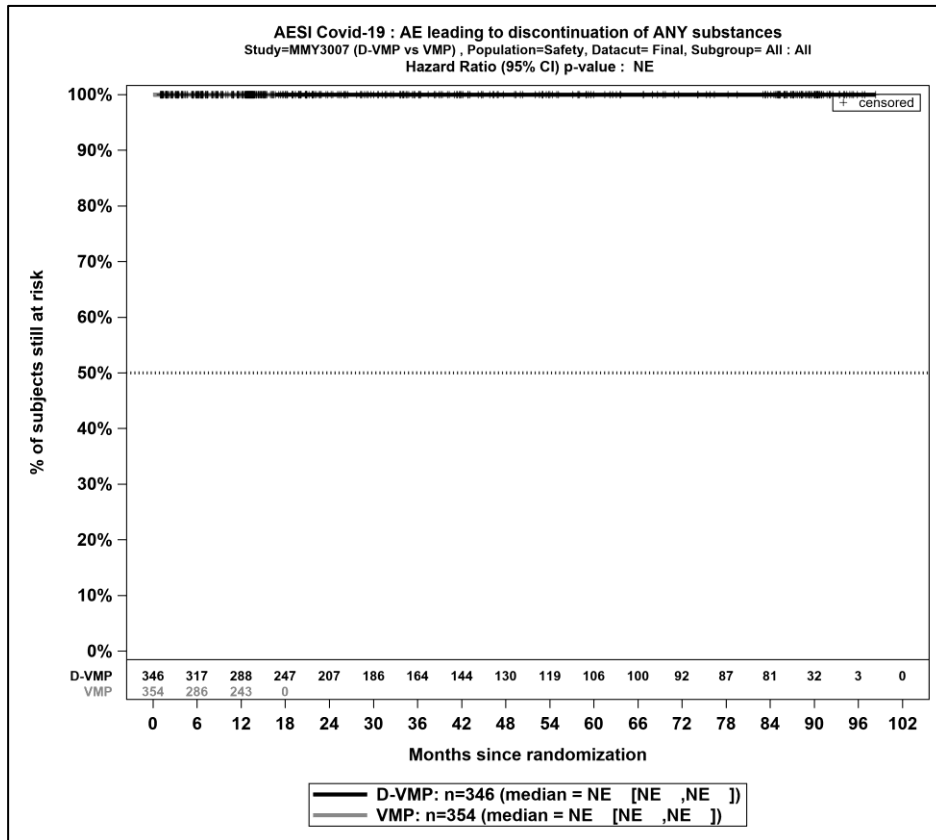
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - COVID-19*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* - *UE von besonderem Interesse - COVID-19, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE*

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

Tabelle 4-136: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Reaktivierung einer Hepatitis B aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

UE von besonderem Interesse – Reaktivierung einer Hepatitis B	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (31.05.2023)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B								
ALCYONE	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B								
ALCYONE	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3194	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B								
ALCYONE	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B								
ALCYONE	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B								
ALCYONE	0/346 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p>								

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

UE von besonderem Interesse – <i>Reaktivierung einer Hepatitis B</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

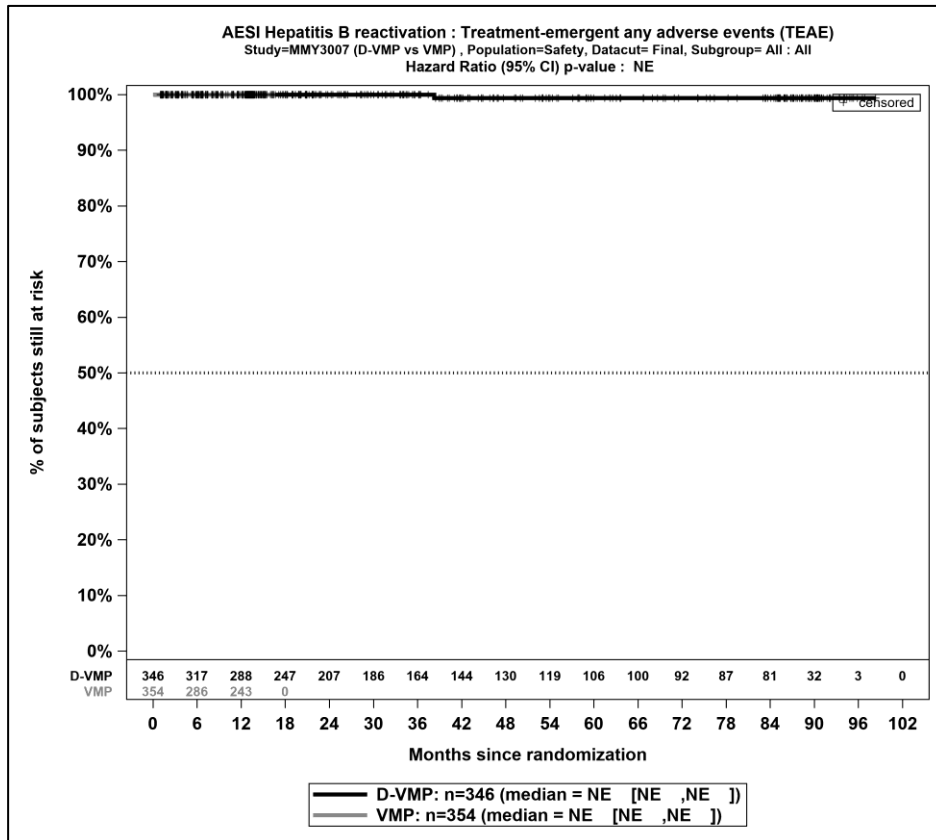
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

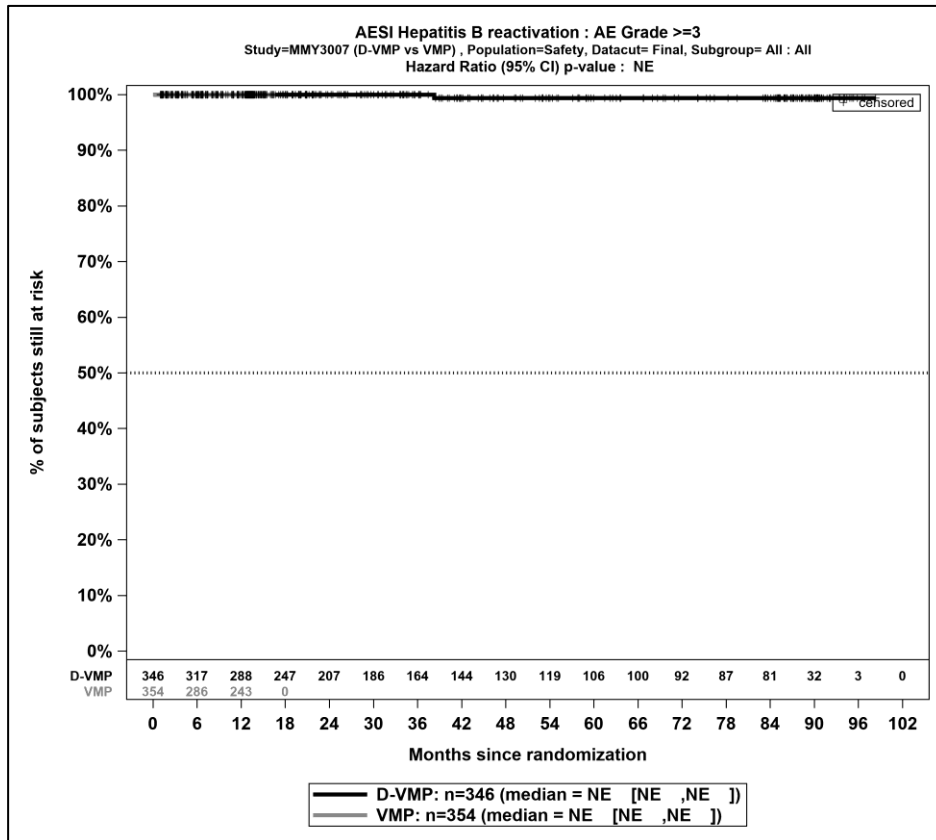
Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ALCYONE für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Reaktivierung einer Hepatitis B* für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-160 bis Abbildung 4-164.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

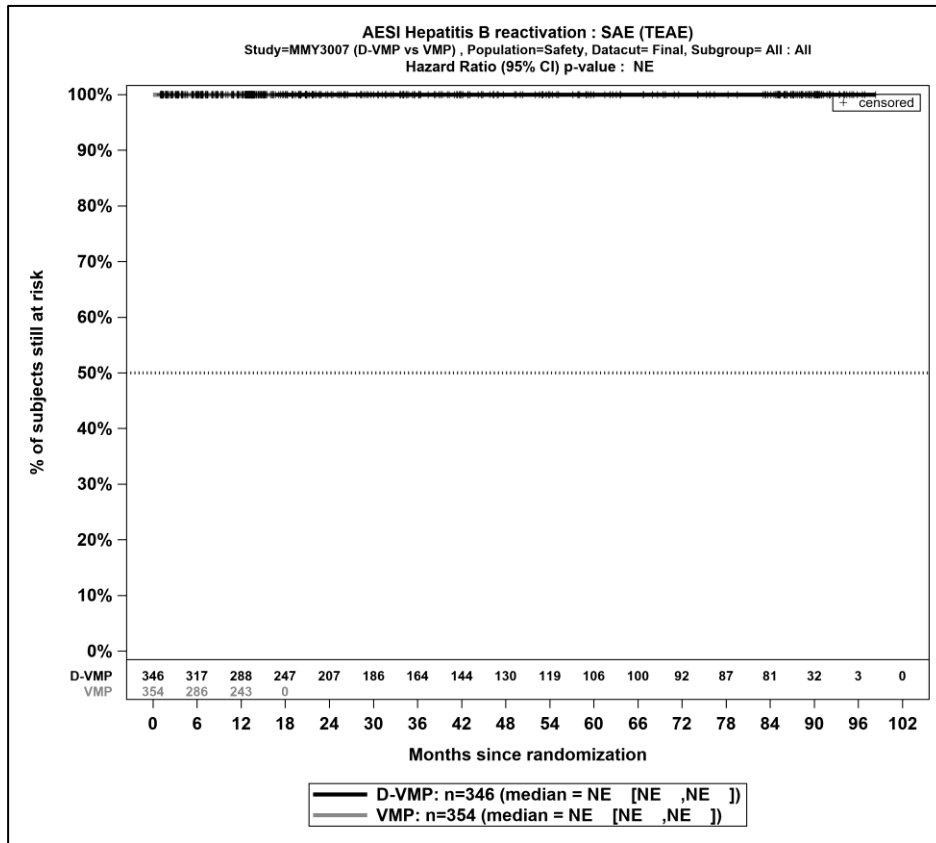
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

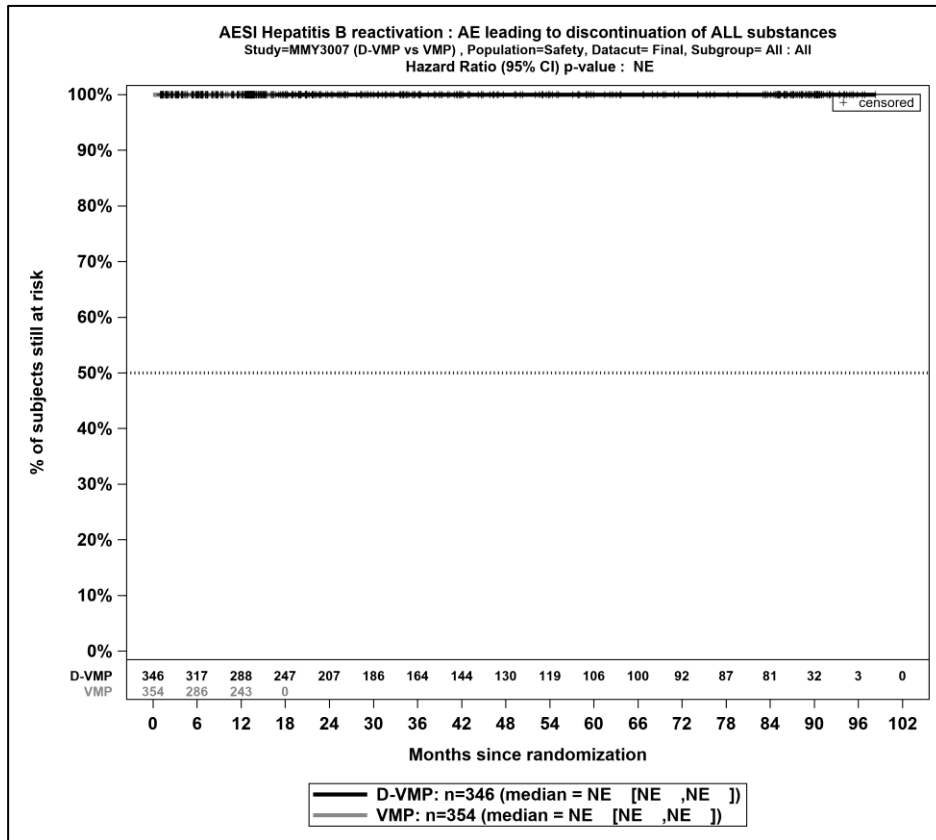
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

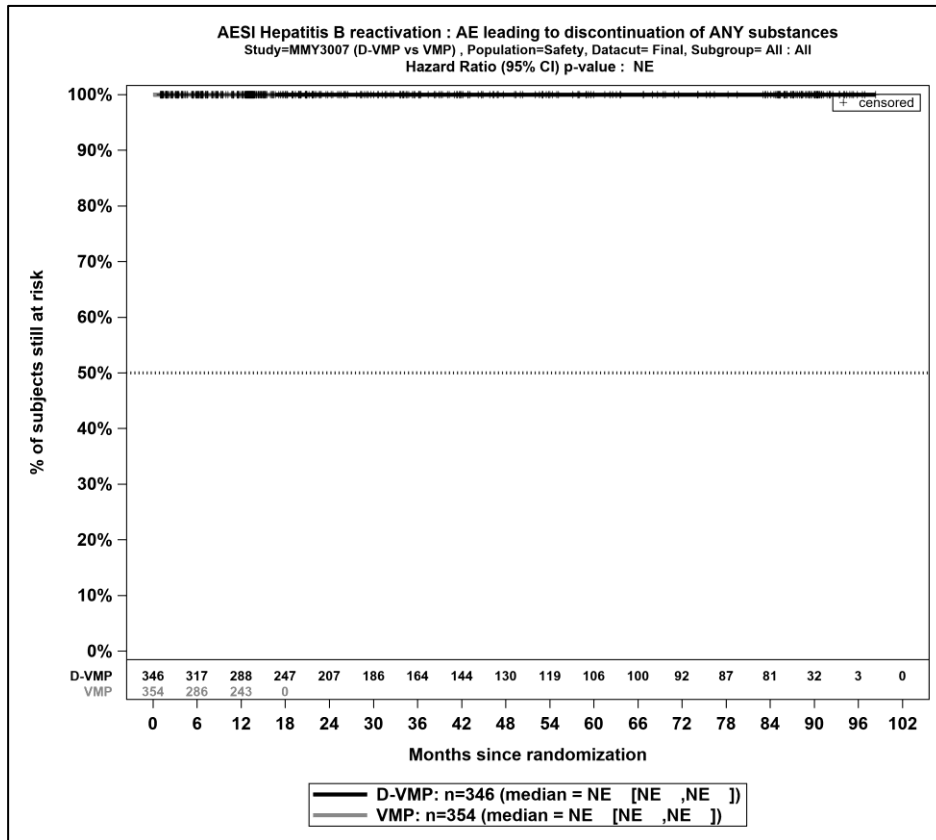
Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - *UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

Studie OCTANS

Für die UE von besonderem Interesse *Interferenz mit Blutkompatibilitätstest, Tumorlysesyndrom und Intravaskuläre Hämolyse* treten keine Ereignisse auf (84).

Tabelle 4-137: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen* (nur für den D-VMP-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

UE von besonderem Interesse – <i>Infusionsreaktionen</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (23.12.2022)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen								
OCTANS	48/144 (33,3%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,70% [25,90%; 41,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen								
OCTANS	3/144 (2,1%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,20% [-0,20%; 4,50%] p=0,0756	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen								
OCTANS	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80% [-0,70%; 2,20%] p=0,2974	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen								
OCTANS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen								
OCTANS	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80% [-0,70%; 2,20%] p=0,2974	NA [NA; NA] NA
a: Analyse-Population: Safety-Population.								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.								

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

UE von besonderem Interesse – <i>Infusionsreaktionen</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<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) 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) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 48 Ereignisse (33,3%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=33,70% [25,90%; 41,40%]; $p<0,0001$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

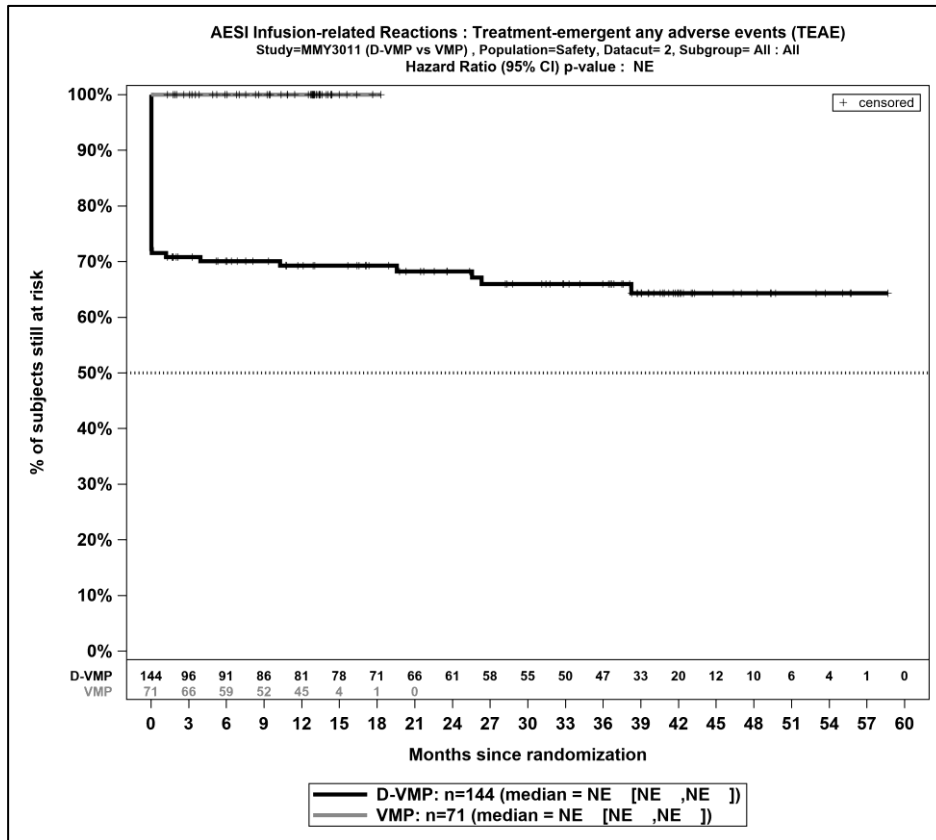
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (2,1%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,7%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). 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. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,7%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

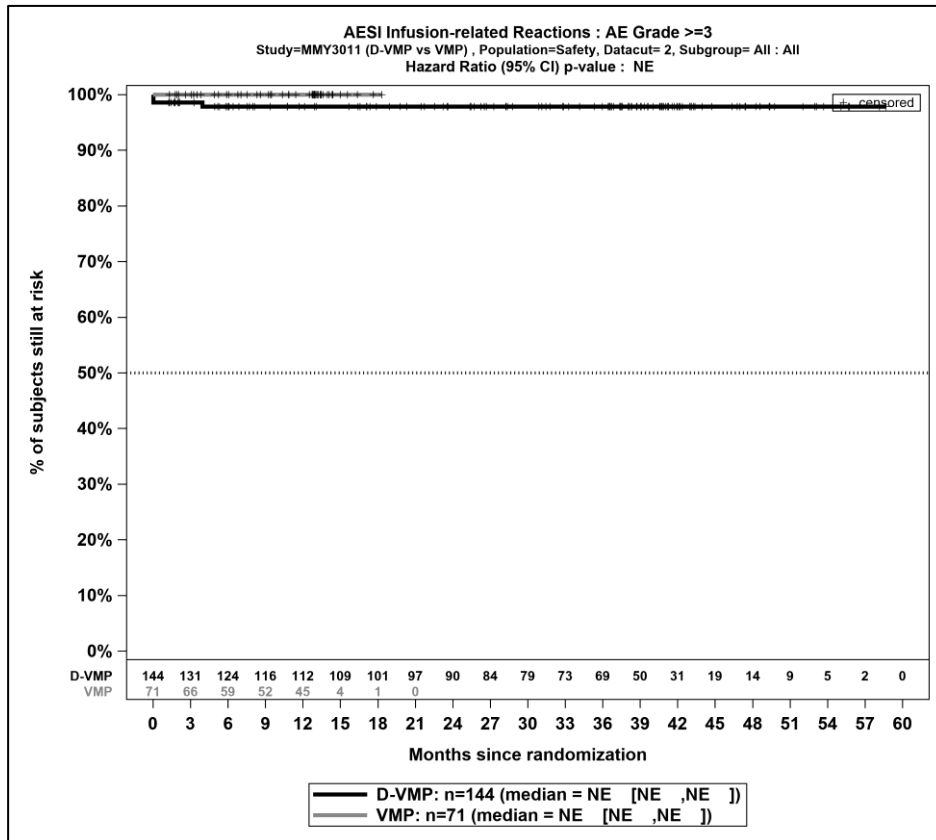
Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie OCTANS für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen* für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-165 bis Abbildung 4-169.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

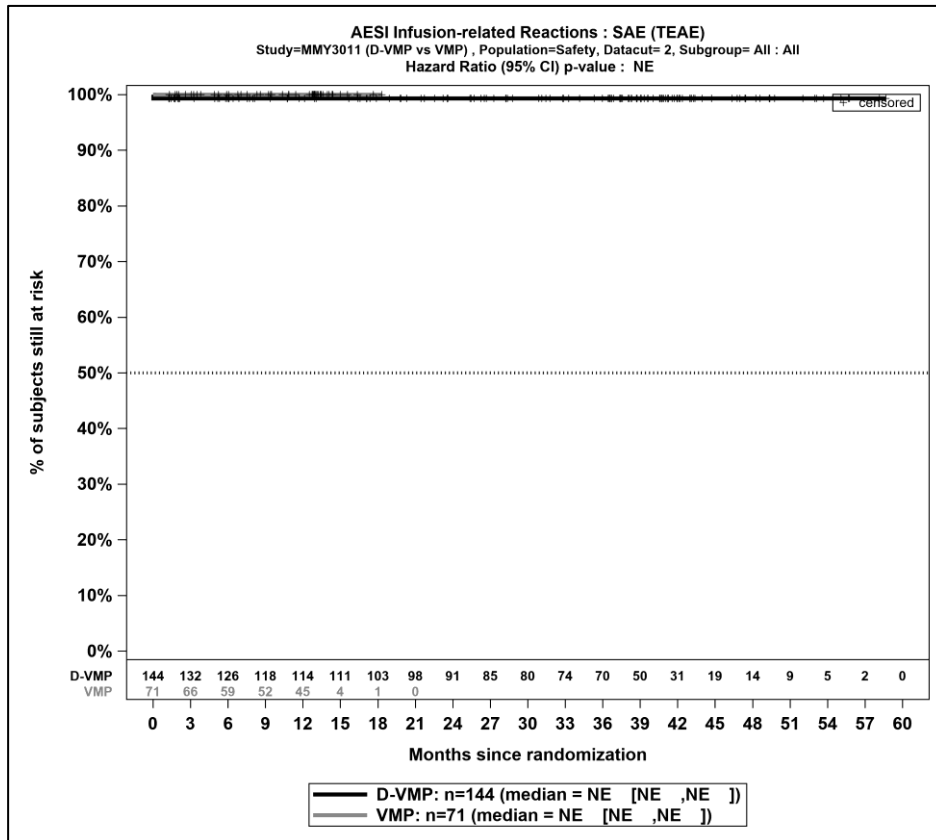
Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

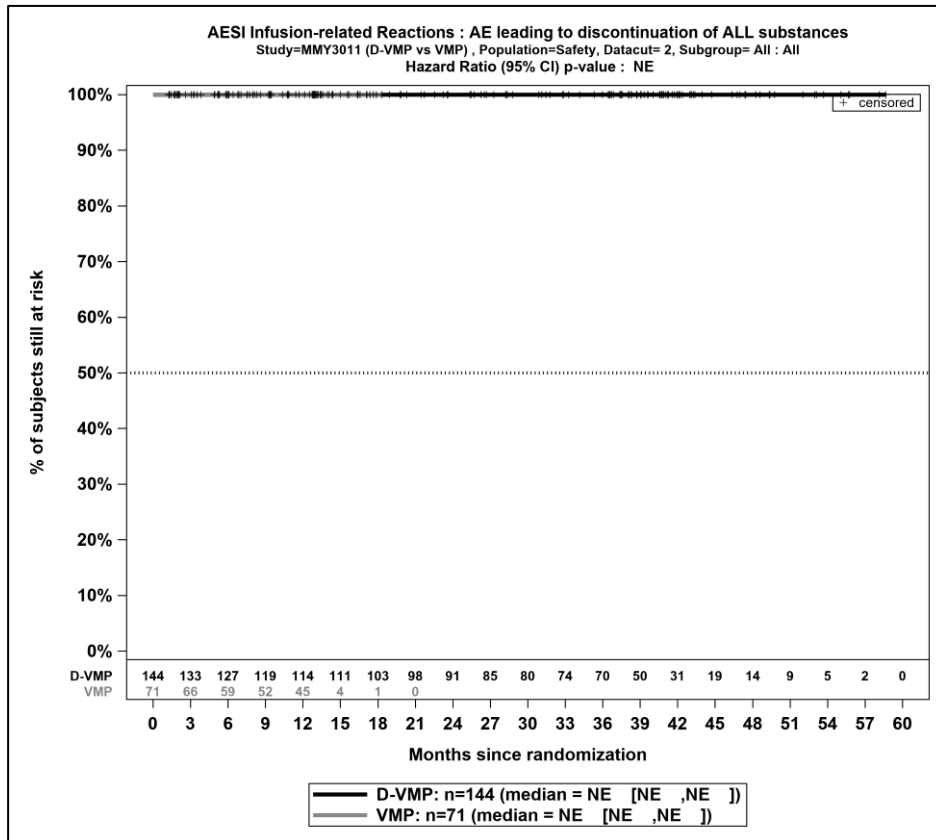
Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

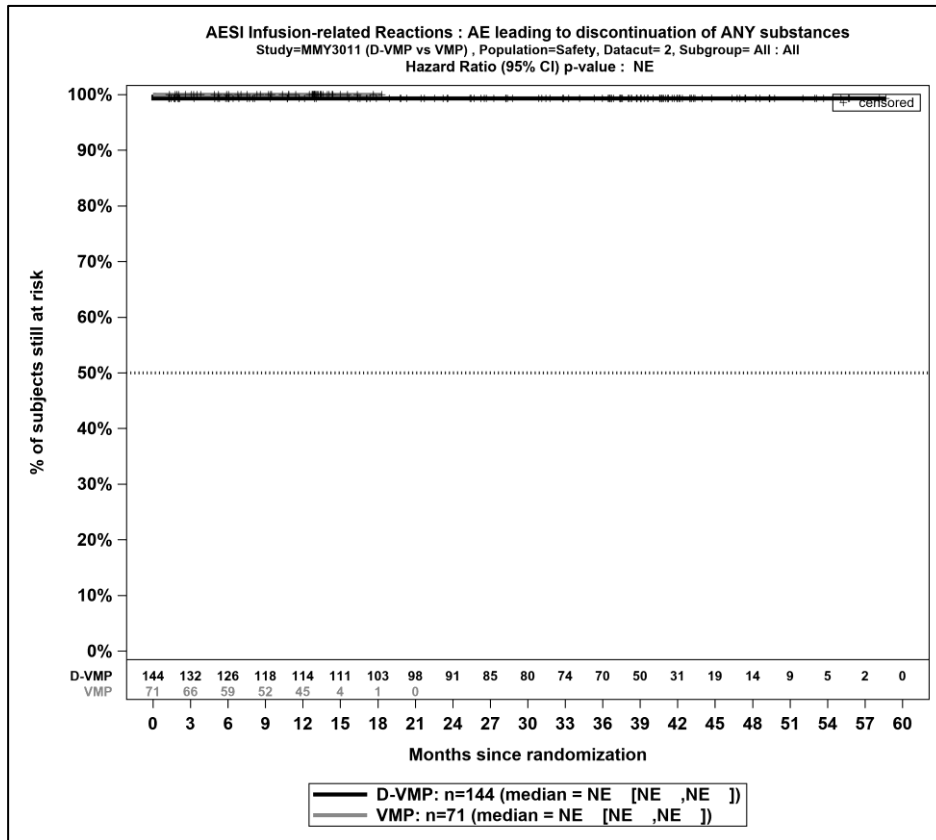
Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - *UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* - *UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

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

Tabelle 4-138: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (23.12.2022)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
OCTANS	109/144 (75,7%)	2,30 [1,22; 4,89]	36/71 (50,7%)	4,40 [2,30; NA]	3,20 [1,73; 5,94] p=0,0002	1,50 [1,17; 1,91] p=0,0012	25,20% [11,90%; 38,60%] p=0,0002	1,51 [1,03; 2,22] p=0,0354
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
OCTANS	67/144 (46,5%)	NA [10,51; NA]	22/71 (31,0%)	16,59 [NA; NA]	2,00 [1,07; 3,71] p=0,0276	1,50 [1,02; 2,20] p=0,0387	15,40% [2,20%; 28,50%] p=0,0219	1,44 [0,88; 2,35] p=0,1464
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
OCTANS	43/144 (29,9%)	NA [NA; NA]	6/71 (8,5%)	NA [NA; NA]	4,69 [1,88; 11,71] p=0,0004	3,58 [1,58; 8,15] p=0,0023	21,30% [11,50%; 31,10%] p<0,0001	3,10 [1,31; 7,34] p=0,0102
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
OCTANS	3/144 (2,1%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,14; 14,63] p=0,7554	1,45 [0,14; 15,37] p=0,7568	0,60% [-2,90%; 4,20%] p=0,7356	1,43 [0,15; 13,82] p=0,7568
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
OCTANS	8/144 (5,6%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	4,09 [0,50; 33,76] p=0,1646	4,01 [0,48; 33,65] p=0,2010	4,10% [-0,50%; 8,70%] p=0,0836	3,28 [0,40; 26,73] p=0,2667
<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) 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) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p>								

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

UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* im Behandlungsarm 109 Ereignisse (75,7%) und im Kontrollarm 36 Ereignisse (50,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,20 [1,73; 5,94]; p=0,0002), das Relative Risiko (RR=1,50 [1,17; 1,91]; p=0,0012) und die Risikodifferenz (RD=25,20% [11,90%; 38,60%]; p=0,0002) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,30 Monate im Behandlungsarm und 4,40 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,51 [1,03; 2,22]; p=0,0354).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* im Behandlungsarm 67 Ereignisse (46,5%) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (31,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,00 [1,07; 3,71]; p=0,0276), das Relative Risiko (RR=1,50 [1,02; 2,20]; p=0,0387) und die Risikodifferenz (RD=15,40% [2,20%; 28,50%]; p=0,0219) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 16,59 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,44 [0,88; 2,35]; p=0,1464).

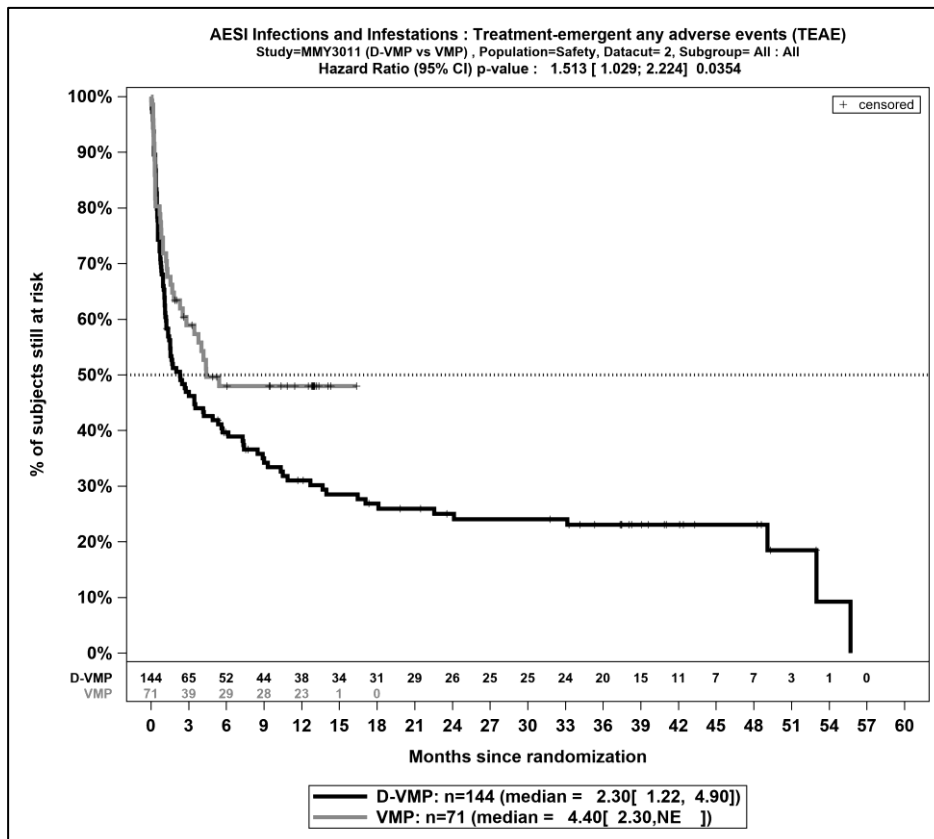
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* im Behandlungsarm 43 Ereignisse (29,9%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (8,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,69 [1,88; 11,71]; p=0,0004), das Relative Risiko (RR=3,58 [1,58; 8,15]; p=0,0023) und die Risikodifferenz (RD=21,30% [11,50%; 31,10%]; 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=3,10 [1,31; 7,34]; p=0,0102).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (2,1%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,43 [0,15; 13,82]; p=0,7568).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (5,6%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des

Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,28 [0,40; 26,73]; p=0,2667).

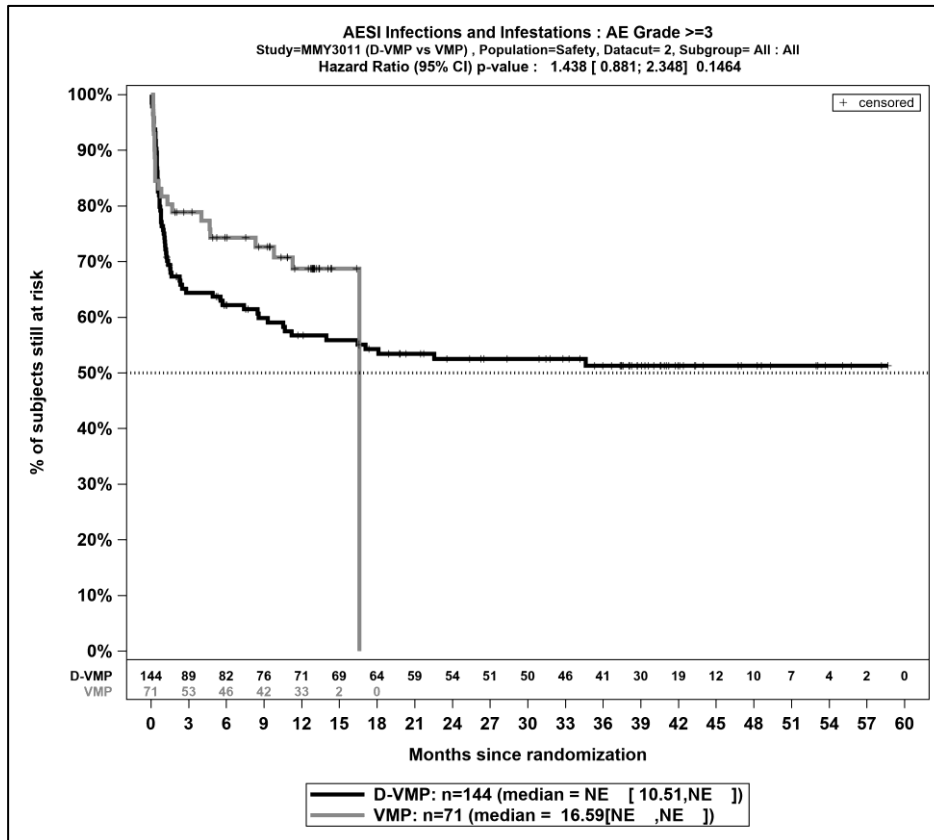
Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie OCTANS für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen* für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-170 bis Abbildung 4-174.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

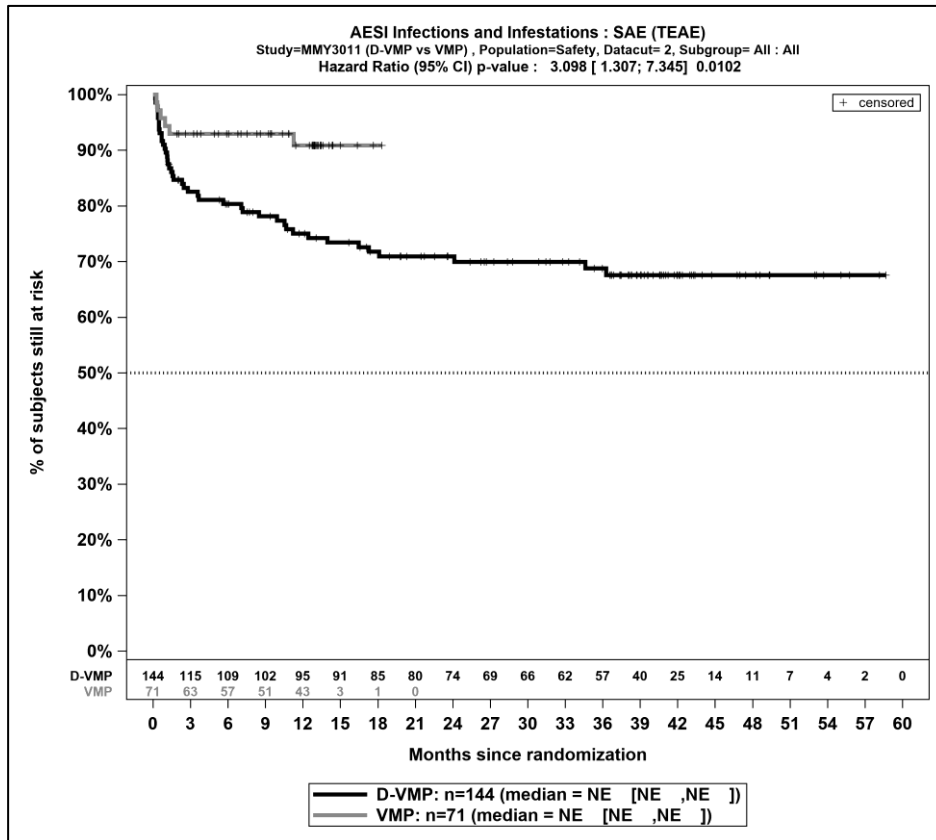
Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

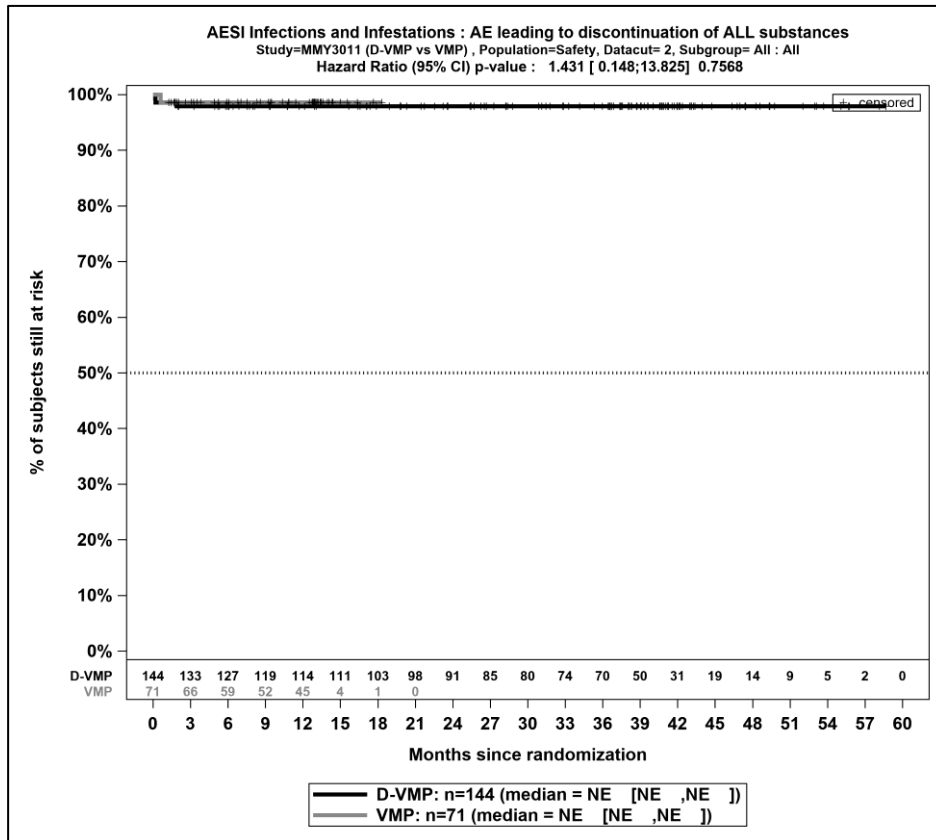
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE* (*CTCAE-Grad ≥ 3*) - *UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

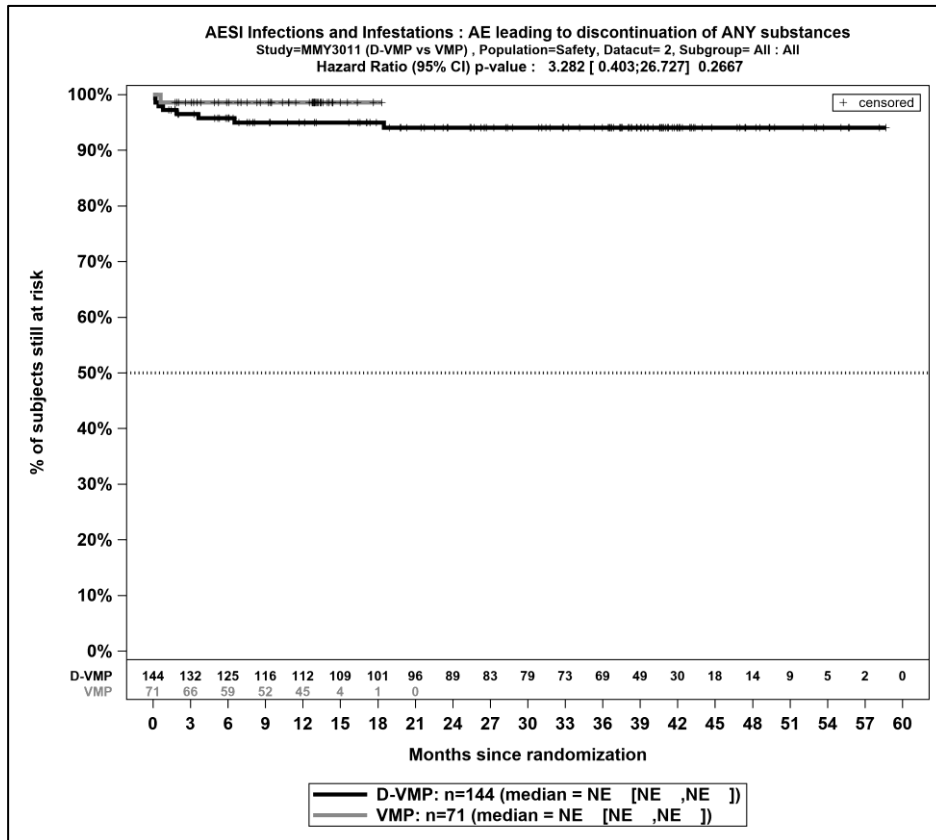
Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

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

Tabelle 4-139: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

UE von besonderem Interesse – Anämie	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (23.12.2022)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie								
OCTANS	101/144 (70,1%)	0,84 [0,46; 2,07]	49/71 (69,0%)	0,82 [0,62; 1,68]	1,08 [0,58; 2,00] p=0,8158	1,02 [0,84; 1,24] p=0,8177	1,60% [-11,50%; 14,60%] p=0,8158	0,98 [0,69; 1,40] p=0,9345
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Anämie								
OCTANS	35/144 (24,3%)	NA [NA; NA]	19/71 (26,8%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,45; 1,73] p=0,7171	0,92 [0,57; 1,46] p=0,7134	-2,20% [-14,30%; 9,90%] p=0,7168	0,93 [0,53; 1,64] p=0,8133
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Anämie								
OCTANS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-4,10%; 1,30%] p=0,3145	NA [NA; NA] p=0,9976
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse – Anämie								
OCTANS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Anämie								
OCTANS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</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) 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) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p>								

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

UE von besonderem Interesse – <i>Anämie</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie* im Behandlungsarm 101 Ereignisse (70,1%) und im Kontrollarm 49 Ereignisse (69,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,84 Monate im Behandlungsarm und 0,82 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,69; 1,40]; p=0,9345).

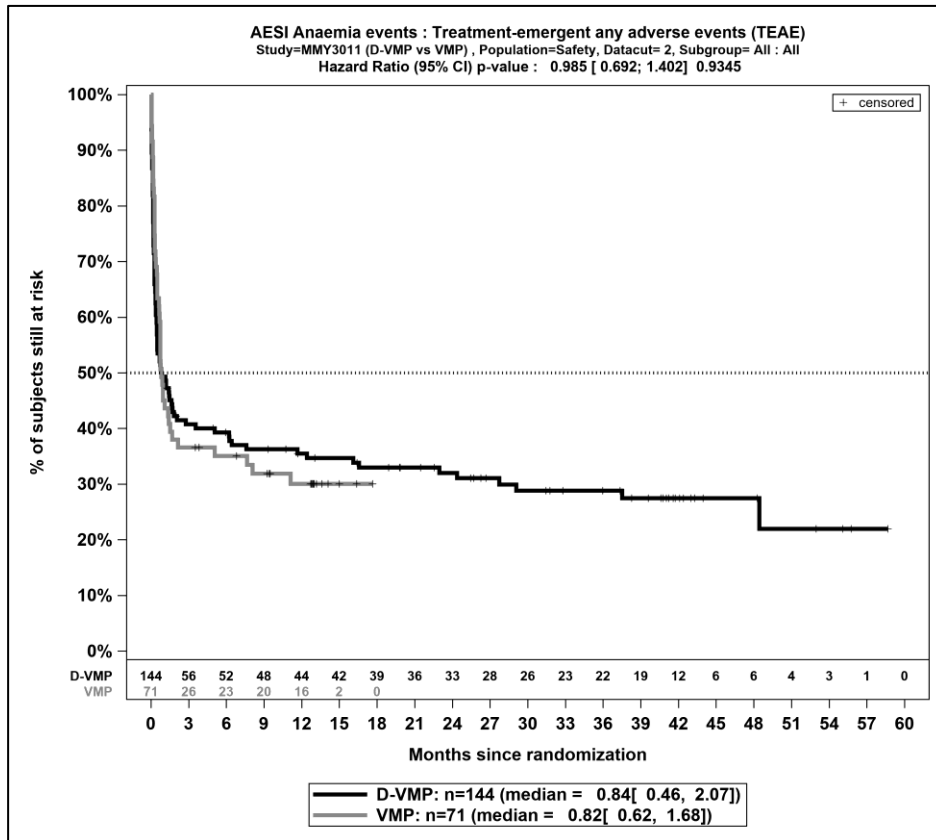
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Anämie* im Behandlungsarm 35 Ereignisse (24,3%) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (26,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,53; 1,64]; p=0,8133).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Anämie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Anämie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Anämie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

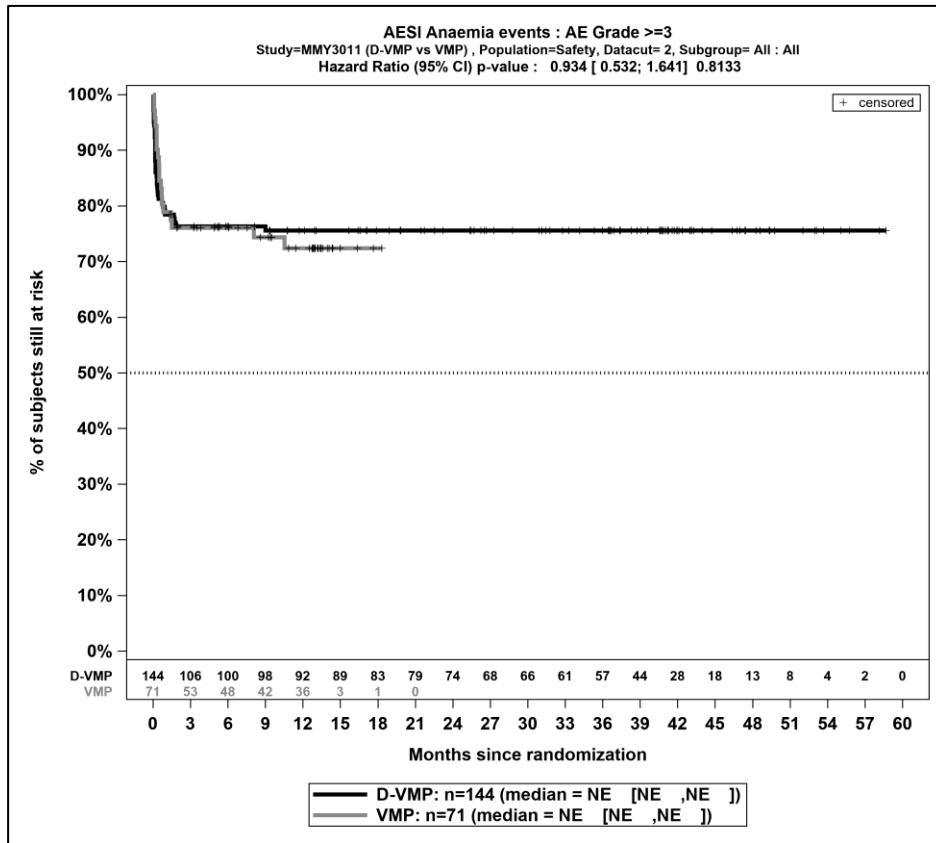
Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie OCTANS für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Anämie* für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-175 bis Abbildung 4-179.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

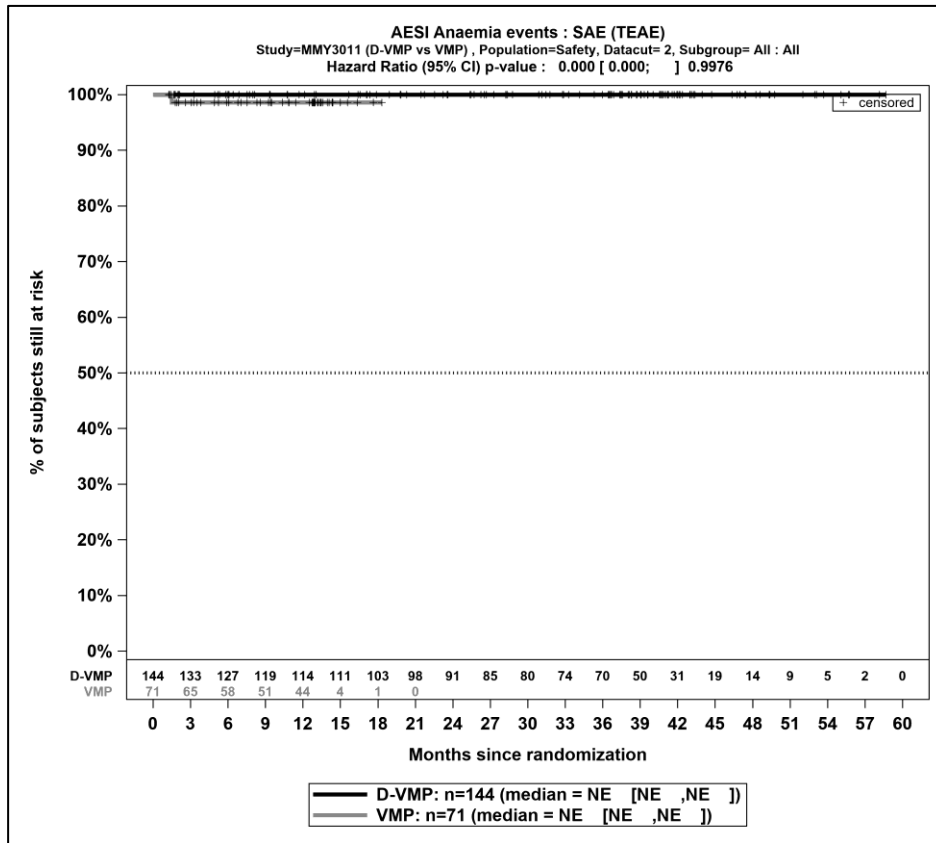
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

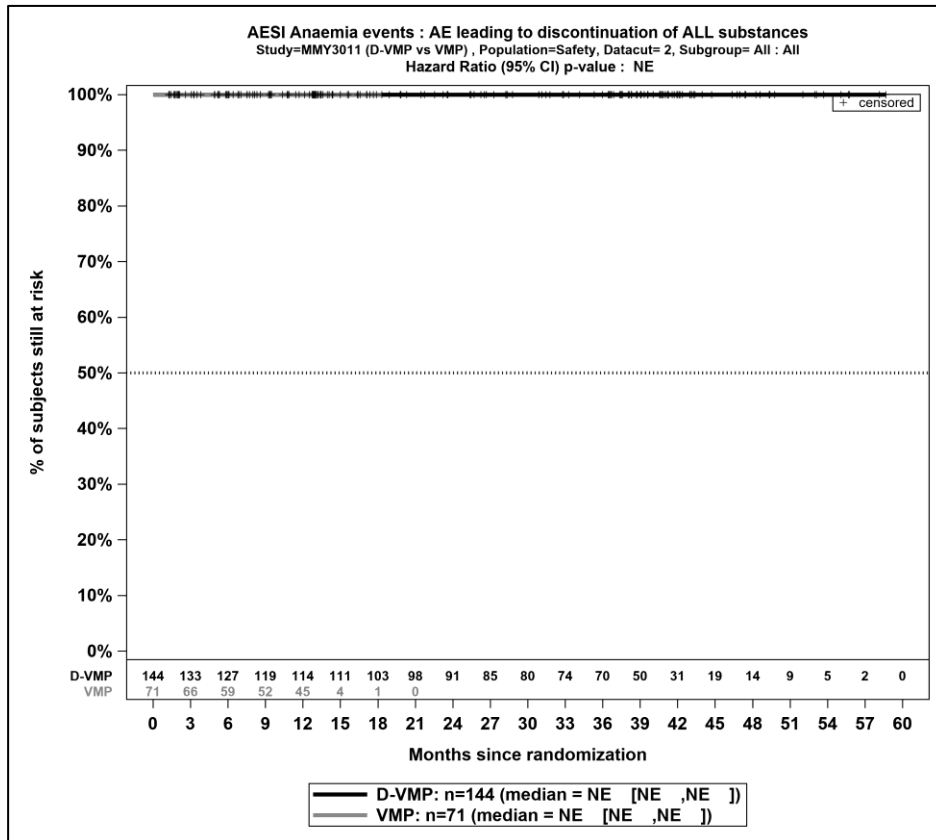
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3) - UE von besonderem Interesse - Anämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

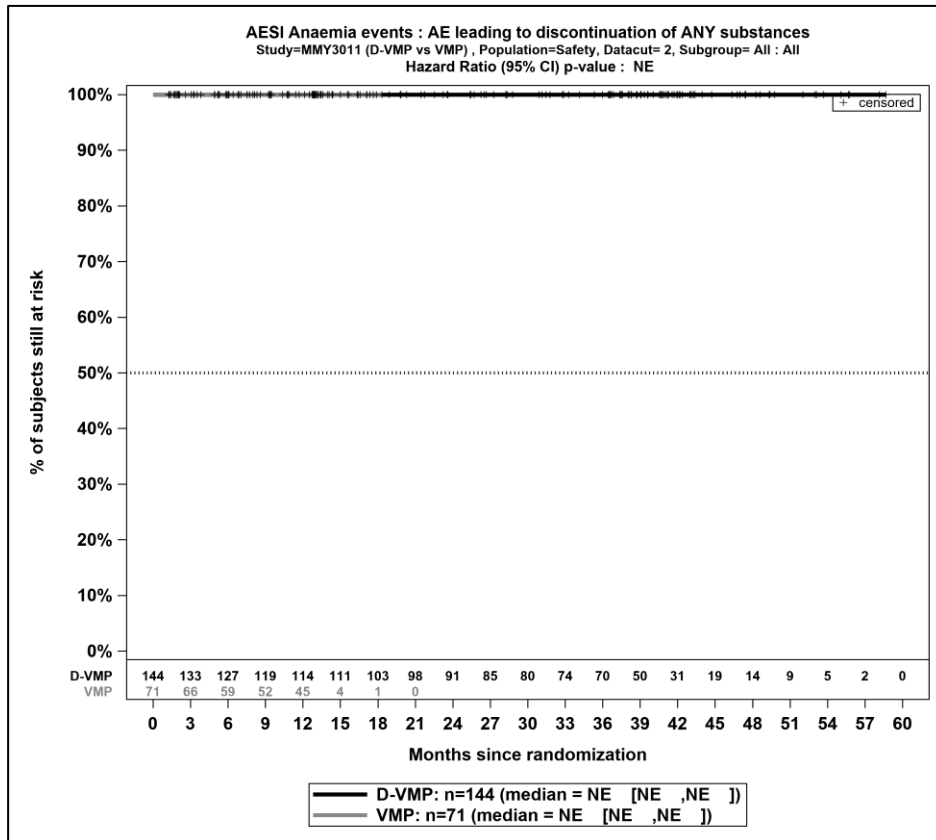
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Anämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS*



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* - *UE von besonderem Interesse - Anämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

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

Tabelle 4-140: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Blutungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

UE von besonderem Interesse – Blutungen	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (23.12.2022)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen								
OCTANS	8/144 (5,6%)	NA [NA; NA]	4/71 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,29; 3,45] p=0,9940	0,99 [0,31; 3,22] p=0,9940	0,00% [-6,50%; 6,50%] p=0,9940	0,97 [0,29; 3,23] p=0,9574
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen								
OCTANS	4/144 (2,8%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,09 [0,23; 19,35] p=0,5077	2,04 [0,24; 17,37] p=0,5158	1,50% [-2,40%; 5,30%] p=0,4564	1,92 [0,21; 17,20] p=0,5619
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen								
OCTANS	2/144 (1,4%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,09; 11,53] p=1,0000	1,00 [0,10; 10,56] p=1,0000	0,00% [-3,30%; 3,30%] p=1,0000	0,89 [0,08; 9,90] p=0,9251
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen								
OCTANS	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3143	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen								
OCTANS	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3143	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III) 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) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p>								

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

UE von besonderem Interesse – Blutungen	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (5,6%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (5,6%). 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=0,97 [0,29; 3,23]; p=0,9574).

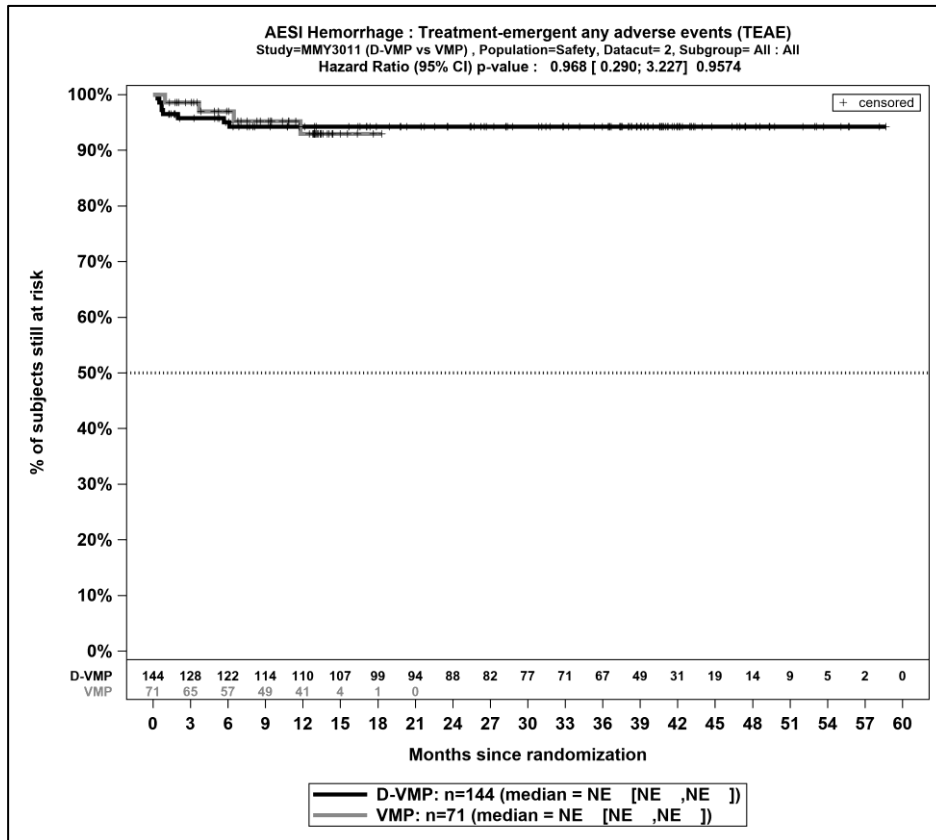
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (2,8%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,92 [0,21; 17,20]; p=0,5619).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,4%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,08; 9,90]; p=0,9251).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,7%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,7%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

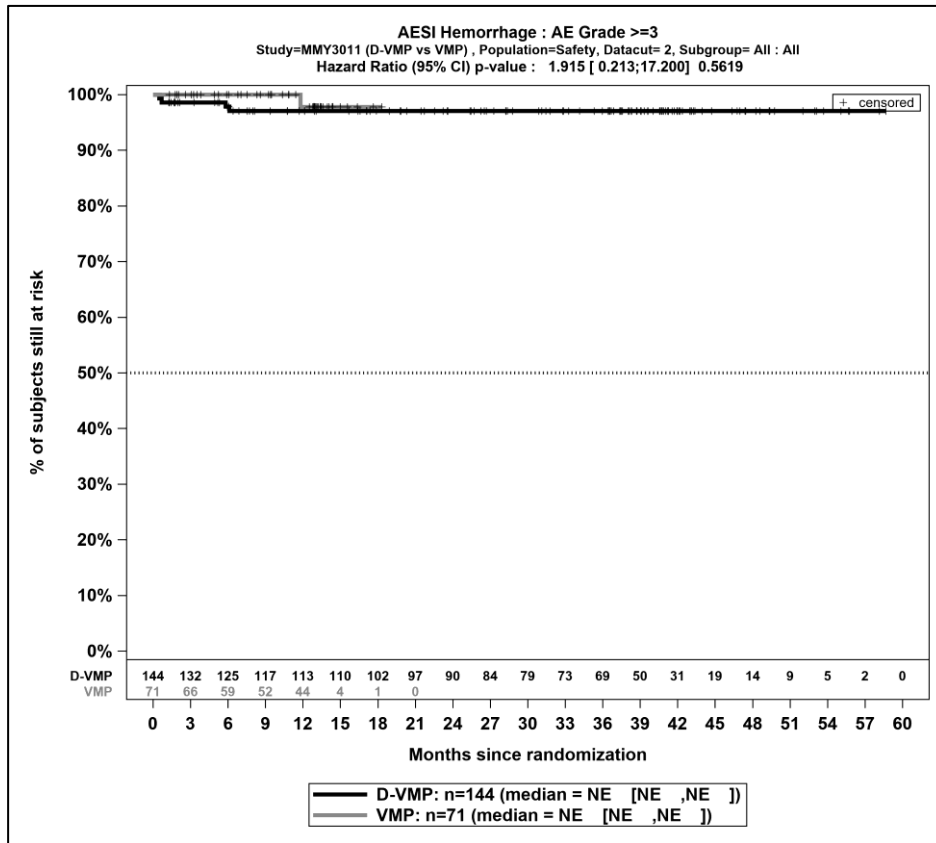
Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie OCTANS für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –Blutungen* für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-180 bis Abbildung 4-184.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

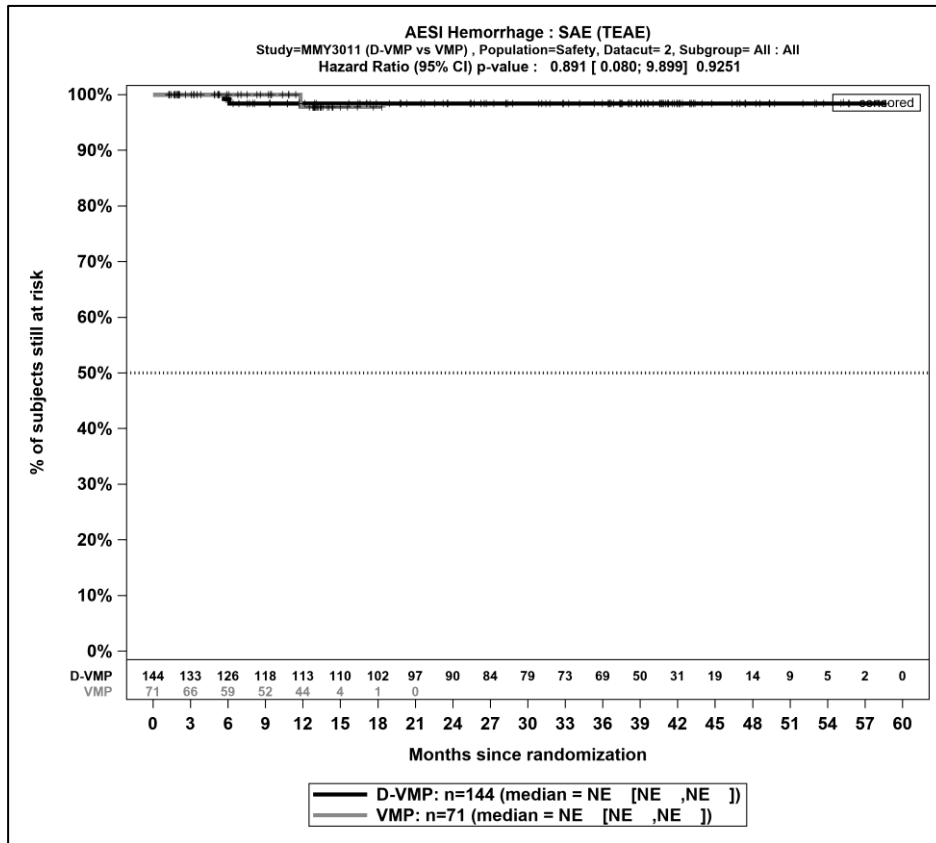
Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

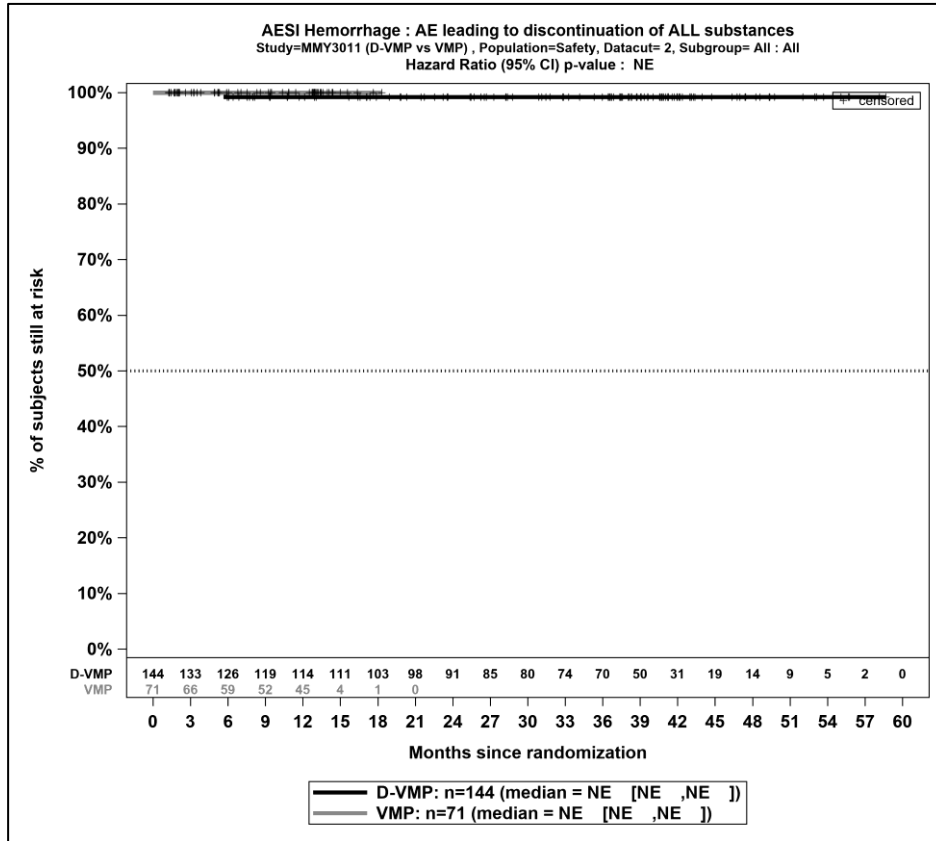
Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

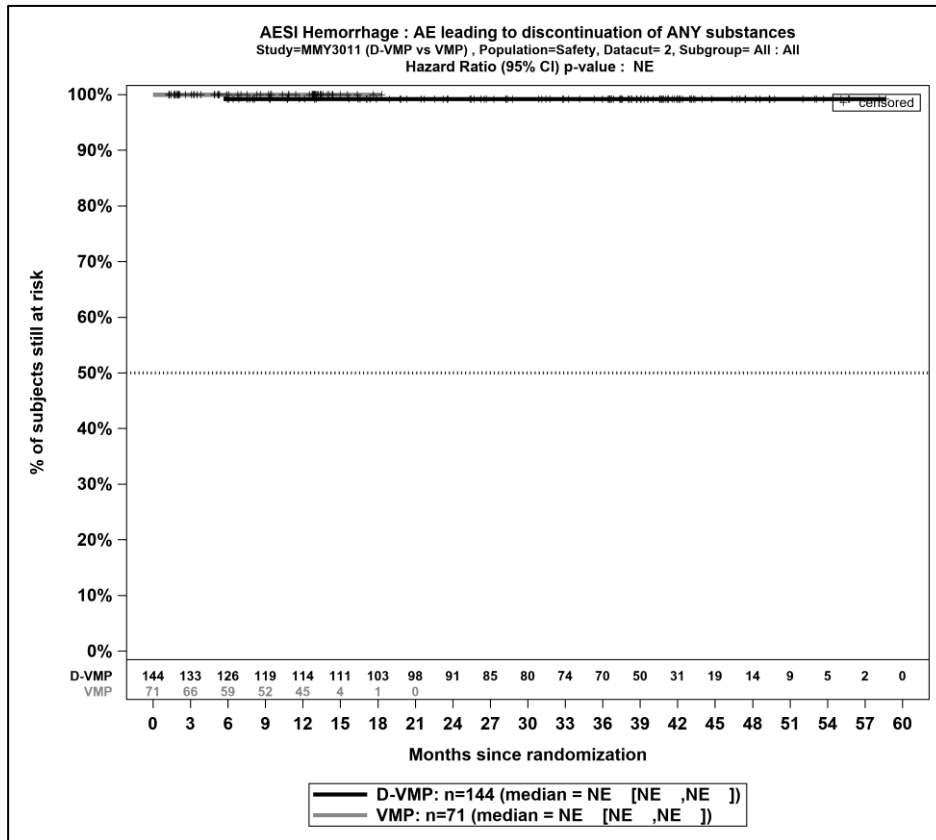
Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS*



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS*

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

Tabelle 4-141: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Zytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

UE von besonderem Interesse – Zytopenie	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (23.12.2022)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie								
OCTANS	138/144 (95,8%)	0,23 [0,20; 0,26]	65/71 (91,5%)	0,26 [0,23; 0,30]	2,03 [0,63; 6,57] p=0,2332	1,04 [0,97; 1,13] p=0,2785	4,00% [-3,20%; 11,20%] p=0,2757	1,23 [0,90; 1,70] p=0,1981
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie								
OCTANS	111/144 (77,1%)	0,46 [0,43; 0,49]	53/71 (74,6%)	0,72 [0,49; 0,95]	1,15 [0,59; 2,25] p=0,6779	1,03 [0,88; 1,22] p=0,6820	2,60% [-9,60%; 14,70%] p=0,6804	1,20 [0,85; 1,68] p=0,3074
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie								
OCTANS	10/144 (6,9%)	NA [NA; NA]	9/71 (12,7%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,20; 1,33] p=0,1617	0,54 [0,23; 1,30] p=0,1682	-5,80% [-14,60%; 3,00%] p=0,1987	0,54 [0,22; 1,33] p=0,1819
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie								
OCTANS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-4,10%; 1,30%] p=0,3236	NA [NA; NA] p=0,9976
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie								
OCTANS	2/144 (1,4%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,08; 11,29] p=0,9765	0,96 [0,08; 11,92] p=0,9765	-0,10% [-3,30%; 3,20%] p=0,9762	0,93 [0,08; 10,30] p=0,9521
<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) 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) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p>								

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

UE von besonderem Interesse – <i>Zytopenie</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie* im Behandlungsarm 138 Ereignisse (95,8%) und im Kontrollarm 65 Ereignisse (91,5%). 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 0,23 Monate im Behandlungsarm und 0,26 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,23 [0,90; 1,70]; p=0,1981).

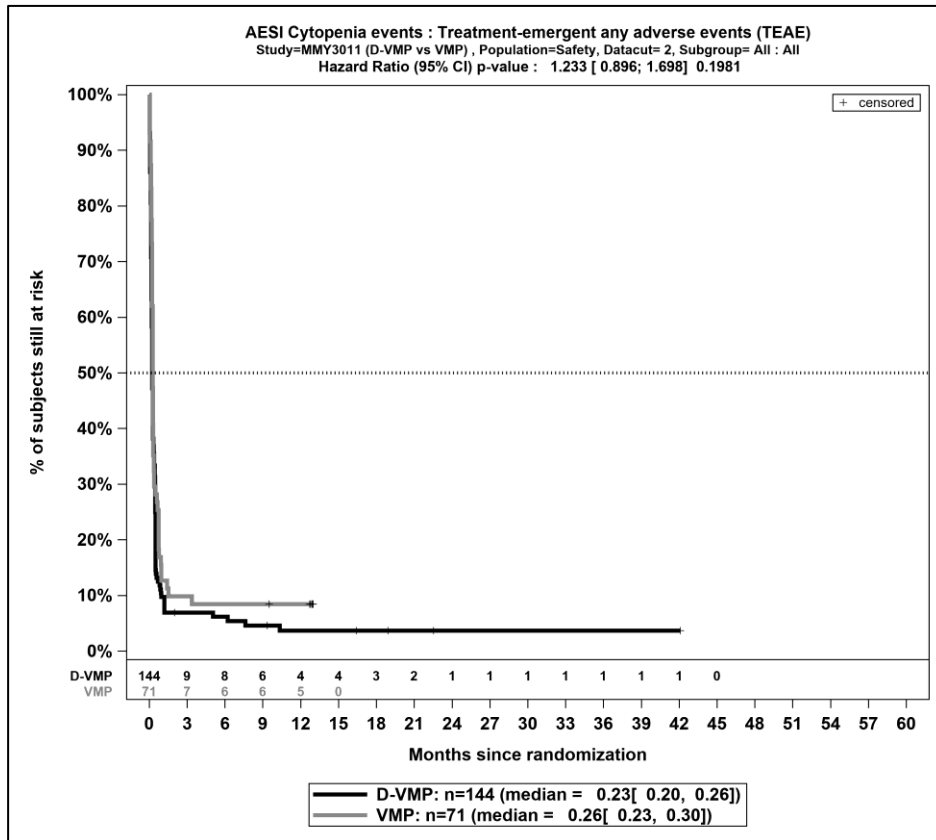
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie* im Behandlungsarm 111 Ereignisse (77,1%) und im Kontrollarm 53 Ereignisse (74,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,46 Monate im Behandlungsarm und 0,72 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,20 [0,85; 1,68]; p=0,3074).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (6,9%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (12,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,54 [0,22; 1,33]; p=0,1819).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,4%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,08; 10,30]; p=0,9521).

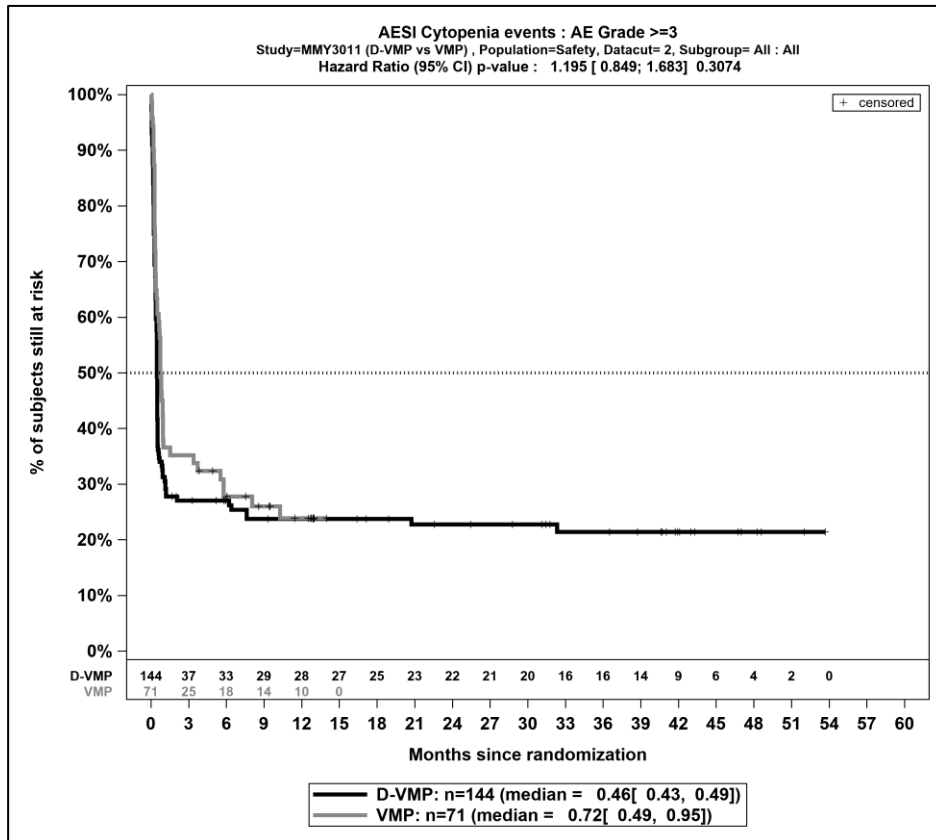
Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie OCTANS für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Zytopenie* für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-185 bis Abbildung 4-189.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

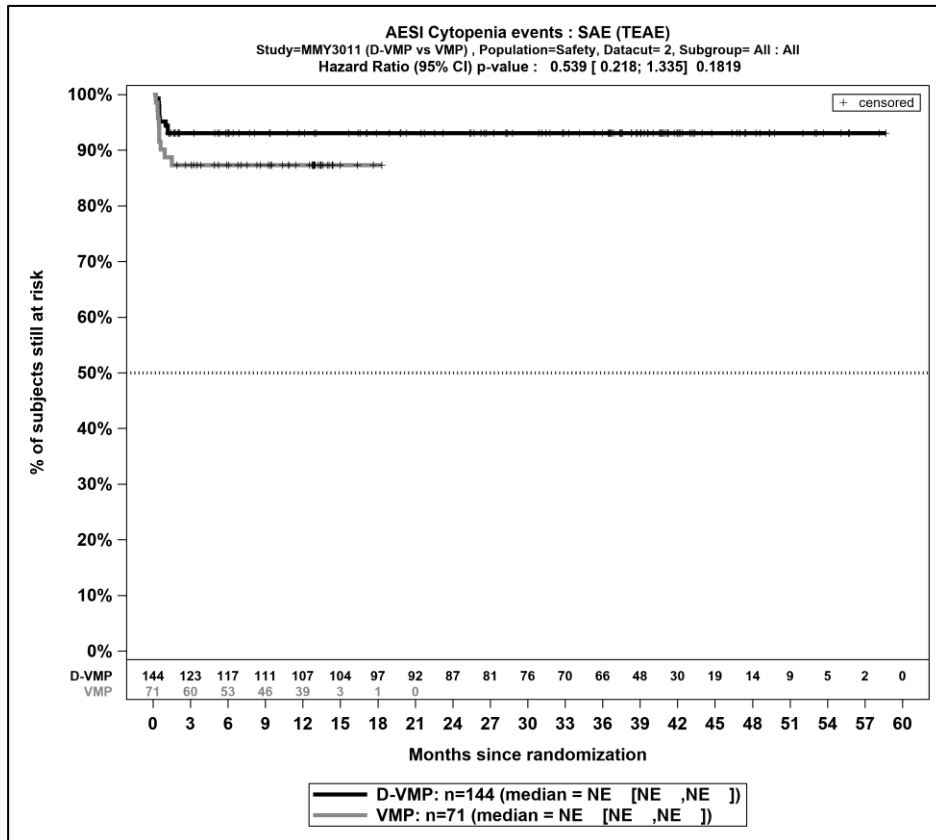
Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

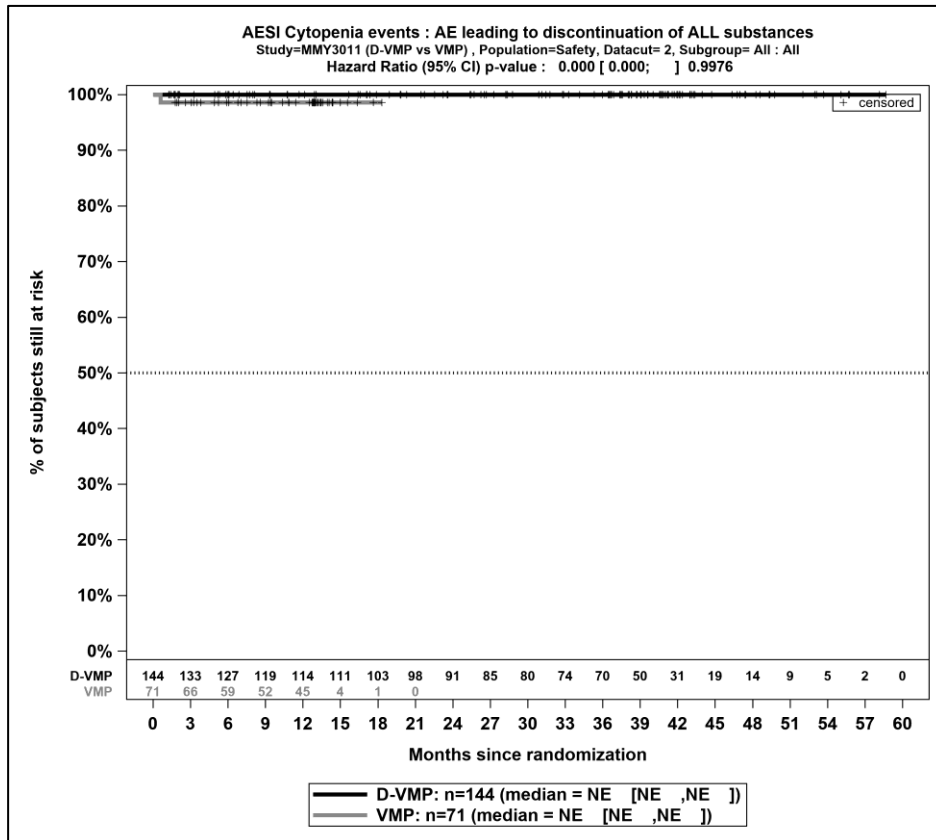
Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS*



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

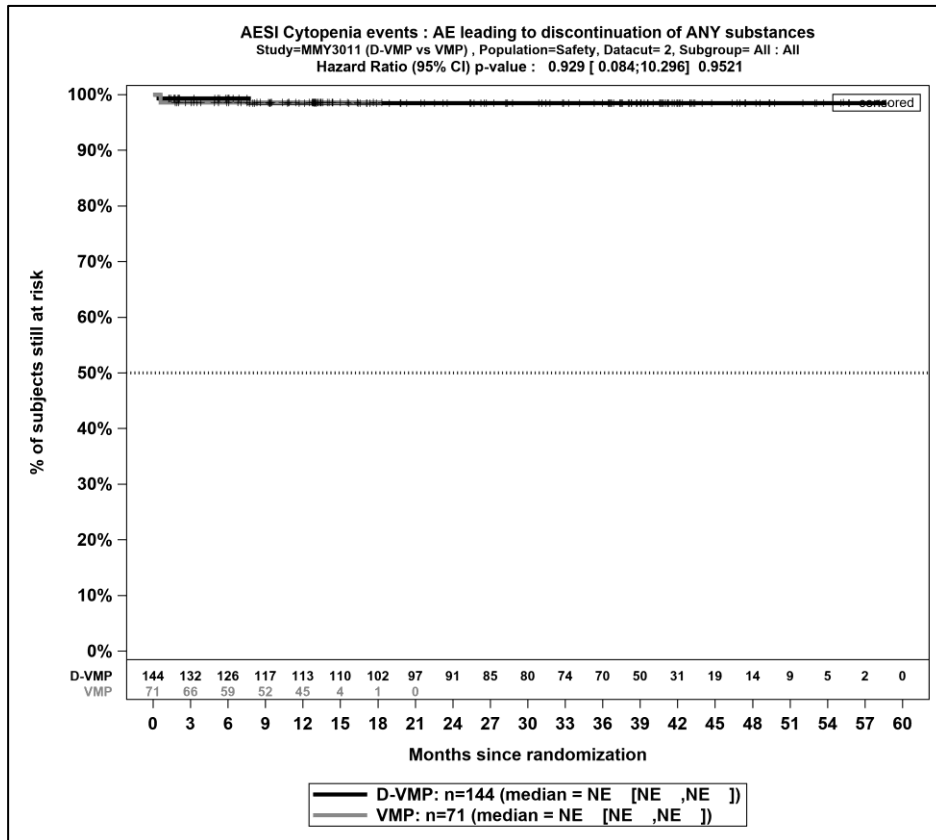
Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS*



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* - *UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS*

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

Tabelle 4-142: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Lymphopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

UE von besonderem Interesse – Lymphopenie	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (23.12.2022)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse – Lymphopenie								
OCTANS	61/144 (42,4%)	NA [1,02; NA]	32/71 (45,1%)	NA [0,72; NA]	0,91 [0,51; 1,61] p=0,7438	0,95 [0,69; 1,30] p=0,7409	-2,40% [-16,50%; 11,70%] p=0,7425	1,04 [0,67; 1,61] p=0,8629
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse – Lymphopenie								
OCTANS	45/144 (31,3%)	NA [NA; NA]	17/71 (23,9%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,77; 2,84] p=0,2448	1,32 [0,81; 2,15] p=0,2577	7,60% [-4,80%; 20,10%] p=0,2280	1,47 [0,84; 2,58] p=0,1813
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse – Lymphopenie								
OCTANS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse – Lymphopenie								
OCTANS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse – Lymphopenie								
OCTANS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</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) 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) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p>								

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

UE von besonderem Interesse – <i>Lymphopenie</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse – Lymphopenie* im Behandlungsarm 61 Ereignisse (42,4%) und im Kontrollarm 32 Ereignisse (45,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,04 [0,67; 1,61]; p=0,8629).

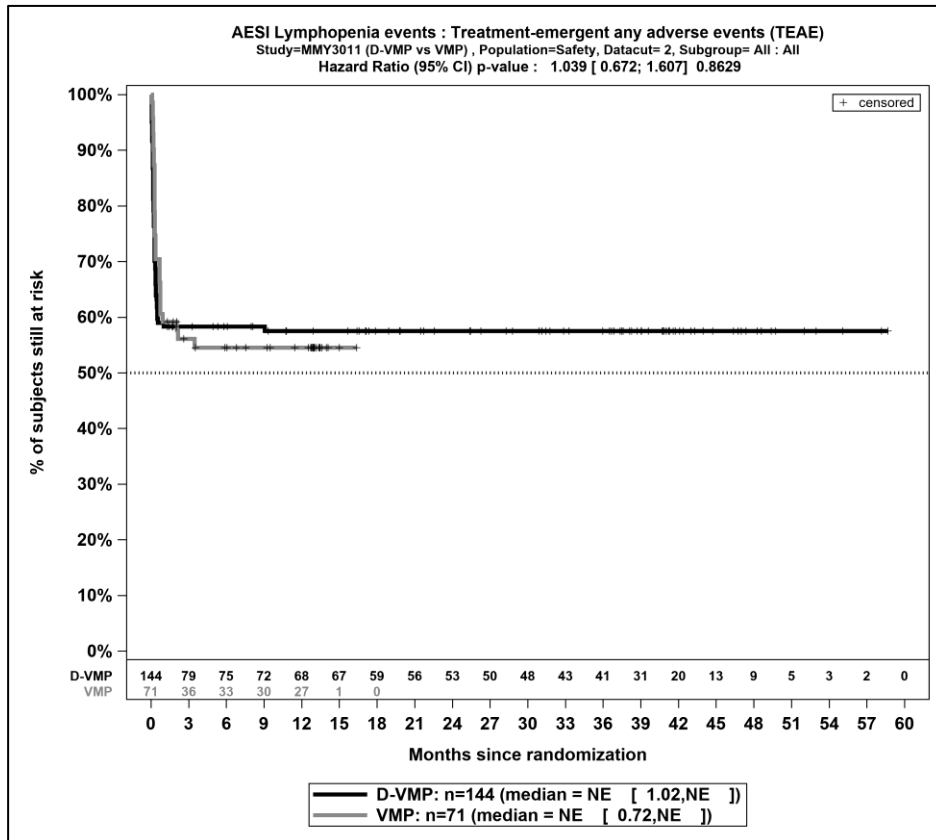
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse – Lymphopenie* im Behandlungsarm 45 Ereignisse (31,3%) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (23,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,47 [0,84; 2,58]; p=0,1813).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse – Lymphopenie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse – Lymphopenie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse – Lymphopenie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

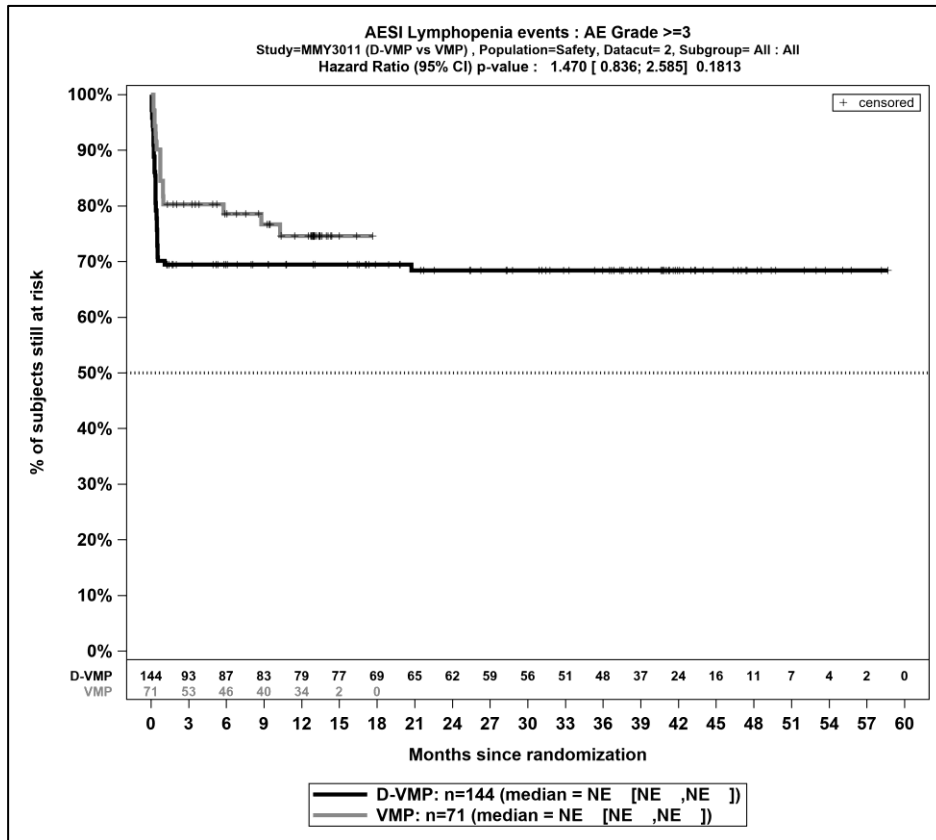
Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie OCTANS für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Lymphopenie* für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-190 bis Abbildung 4-194.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

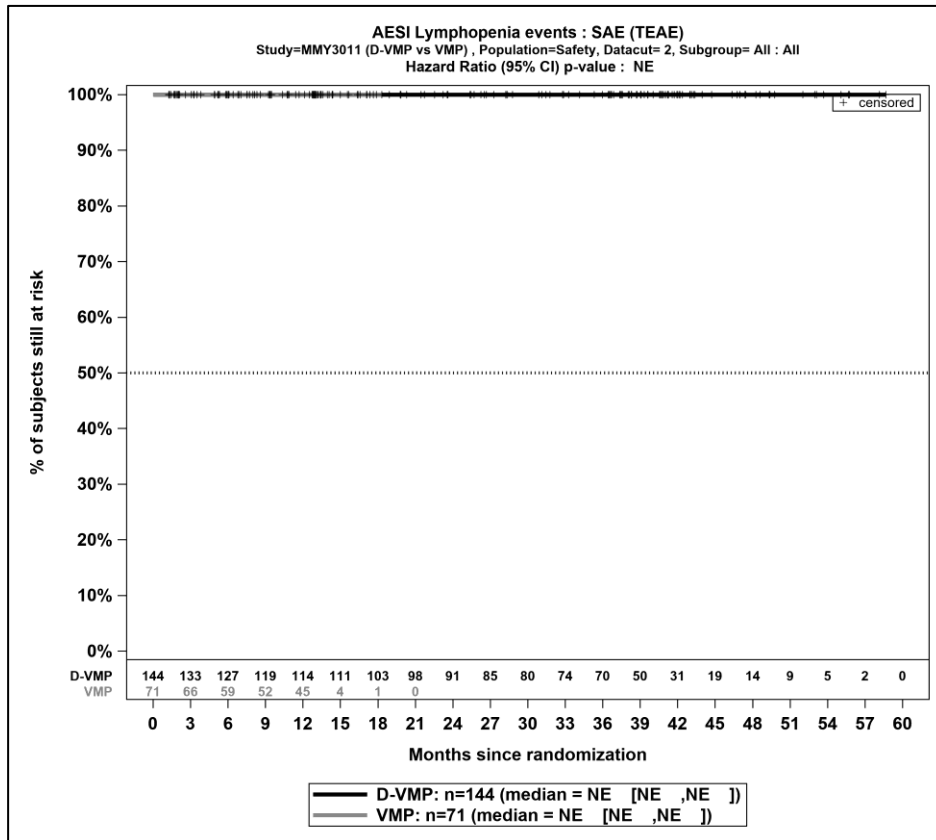
Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

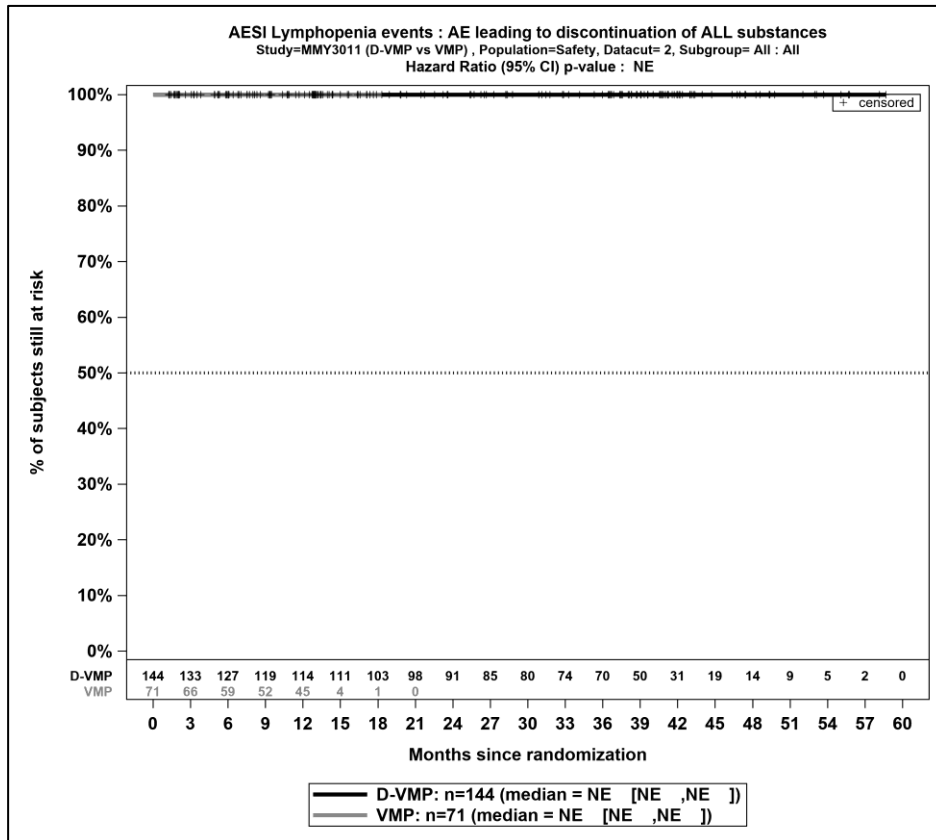
Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

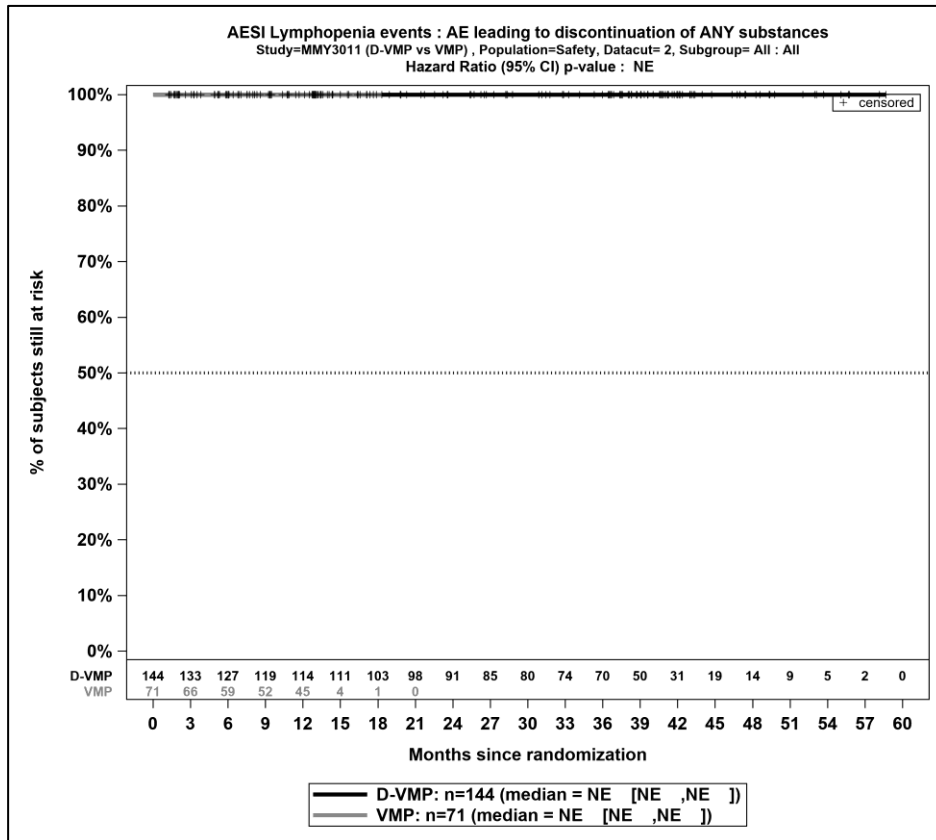
Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS*



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* - *UE von besonderem Interesse - Lymphopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

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

Tabelle 4-143: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

UE von besonderem Interesse – Neutropenie	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (23.12.2022)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie								
OCTANS	106/144 (73,6%)	0,49 [0,46; 0,56]	56/71 (78,9%)	0,69 [0,36; 0,85]	0,74 [0,38; 1,47] p=0,3966	0,93 [0,80; 1,09] p=0,3751	-5,30% [-17,20%; 6,60%] p=0,3806	0,95 [0,68; 1,34] p=0,7699
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie								
OCTANS	59/144 (41,0%)	NA [10,84; NA]	36/71 (50,7%)	5,78 [0,92; NA]	0,68 [0,39; 1,22] p=0,1964	0,82 [0,61; 1,10] p=0,1821	-9,30% [-23,40%; 4,80%] p=0,1951	0,77 [0,51; 1,19] p=0,2388
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie								
OCTANS	4/144 (2,8%)	NA [NA; NA]	3/71 (4,2%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,14; 3,10] p=0,6032	0,67 [0,15; 3,03] p=0,6035	-1,40% [-6,70%; 4,00%] p=0,6199	0,67 [0,15; 3,02] p=0,6049
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie								
OCTANS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-4,10%; 1,30%] p=0,3236	NA [NA; NA] p=0,9976
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie								
OCTANS	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,02; 8,70] p=0,5876	0,44 [0,02; 9,03] p=0,5977	-0,80% [-3,70%; 2,20%] p=0,6211	0,47 [0,03; 7,61] p=0,5962
<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) 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) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p>								

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

UE von besonderem Interesse – <i>Neutropenie</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie* im Behandlungsarm 106 Ereignisse (73,6%) und im Kontrollarm 56 Ereignisse (78,9%). 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 0,49 Monate im Behandlungsarm und 0,69 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,95 [0,68; 1,34]; p=0,7699).

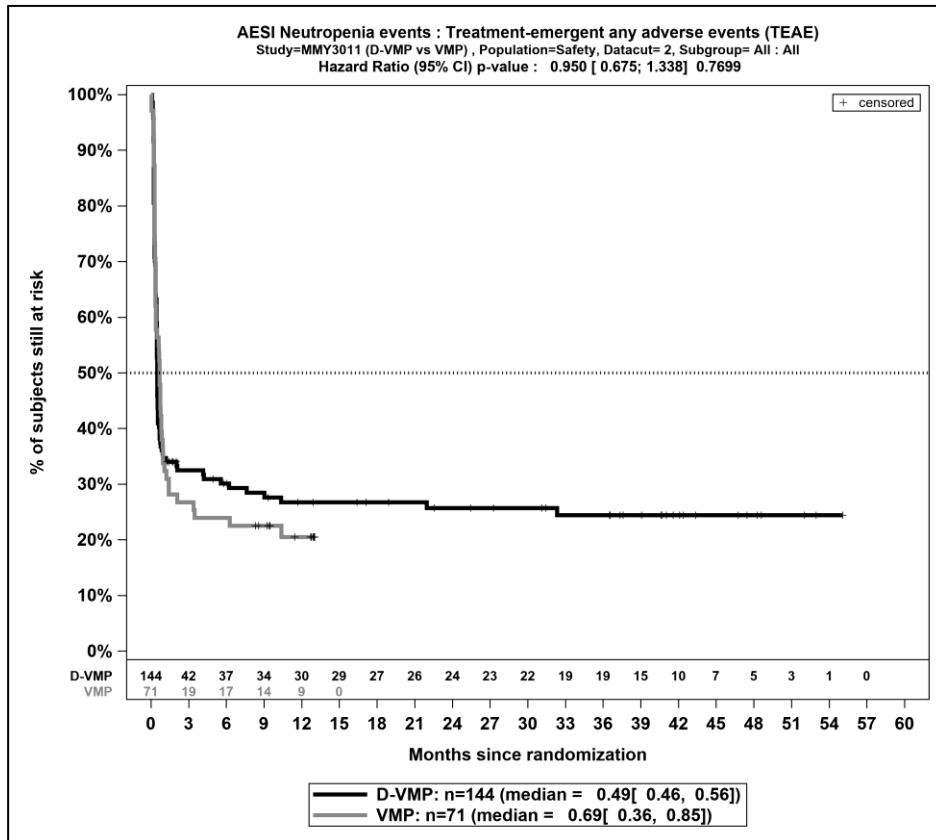
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie* im Behandlungsarm 59 Ereignisse (41,0%) und im Kontrollarm 36 Ereignisse (50,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 5,78 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,77 [0,51; 1,19]; p=0,2388).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (2,8%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (4,2%). 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=0,67 [0,15; 3,02]; p=0,6049).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,7%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,47 [0,03; 7,61]; p=0,5962).

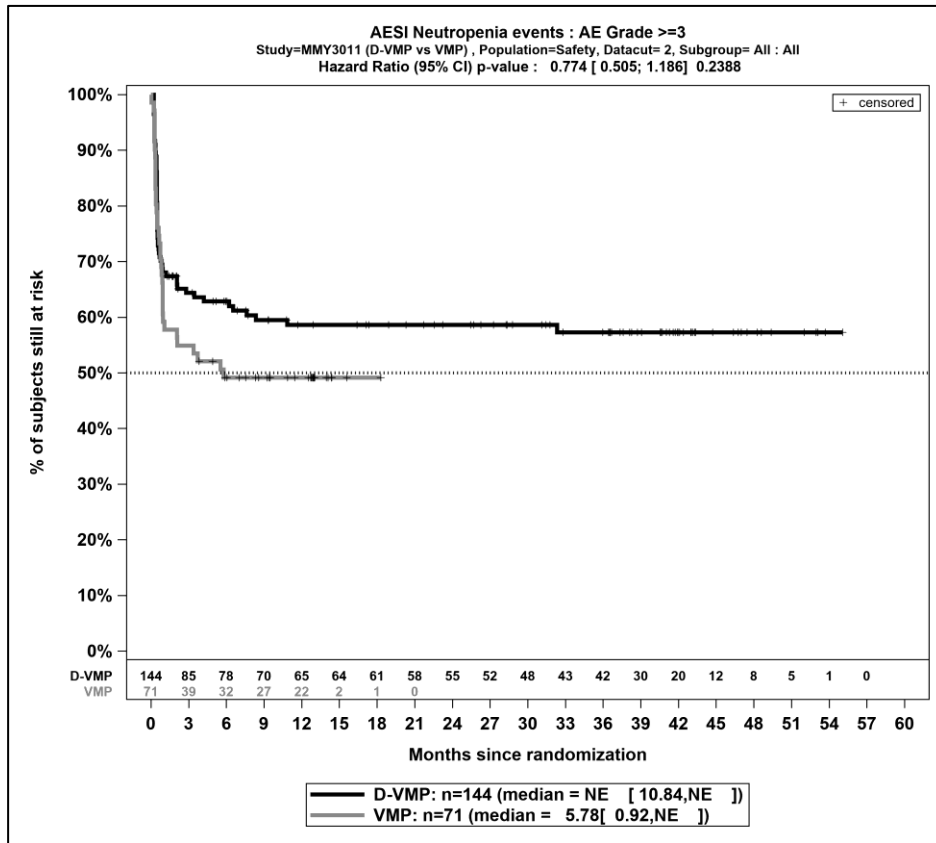
Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie OCTANS für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Neutropenie* für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-195 bis Abbildung 4-199.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

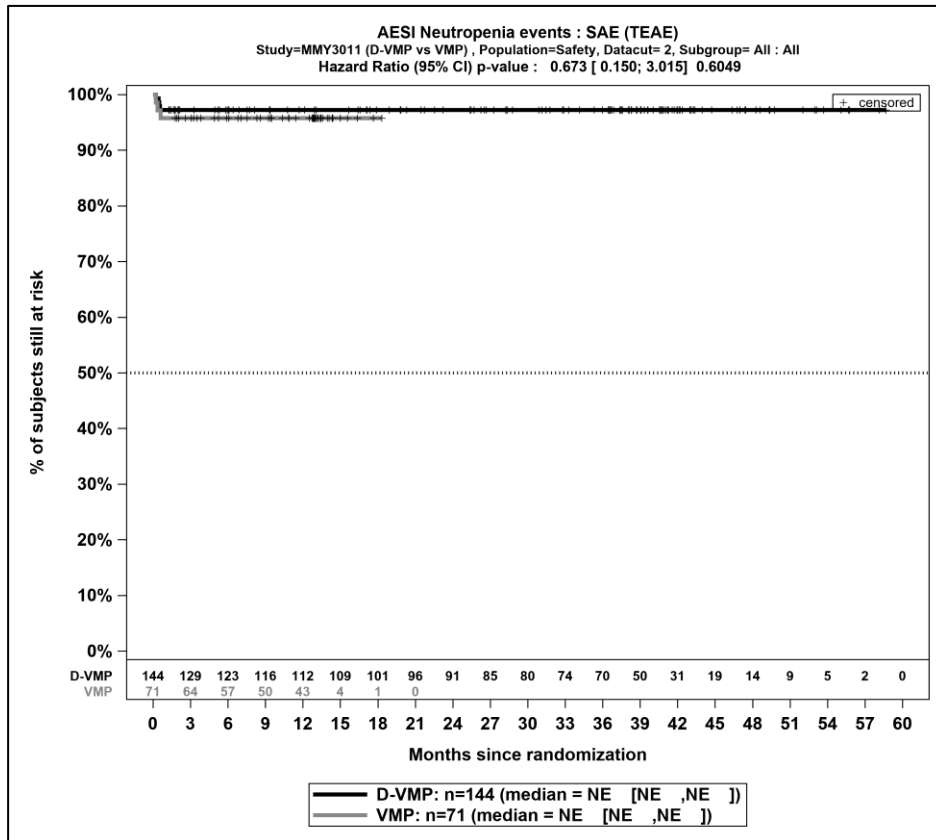
Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

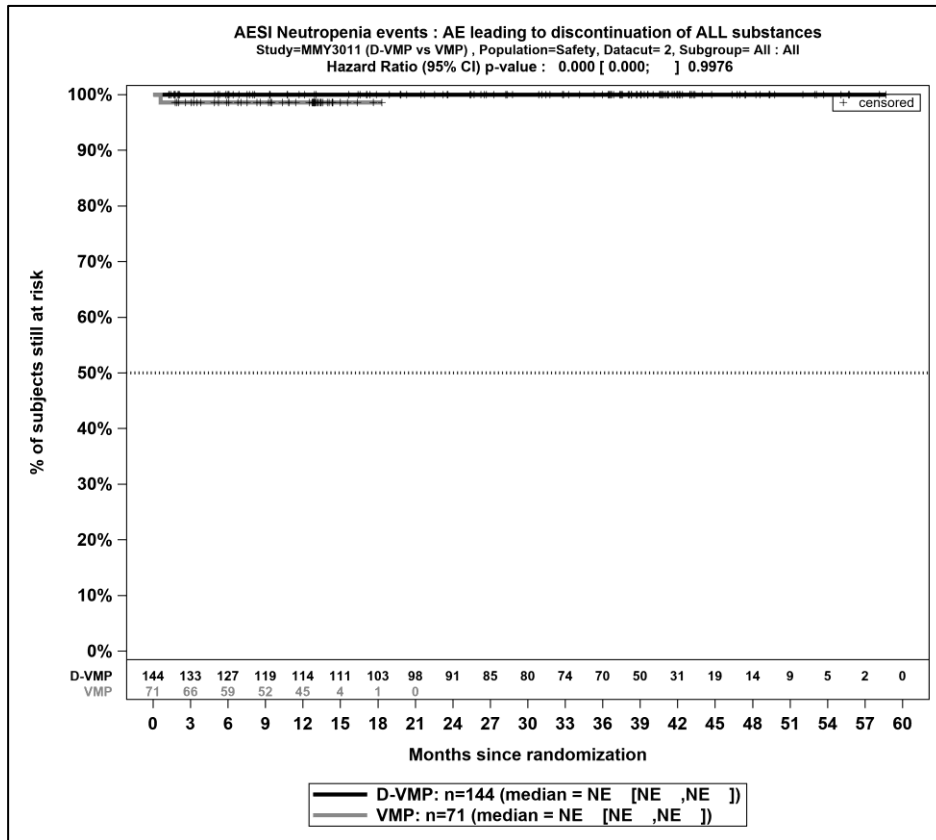
Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

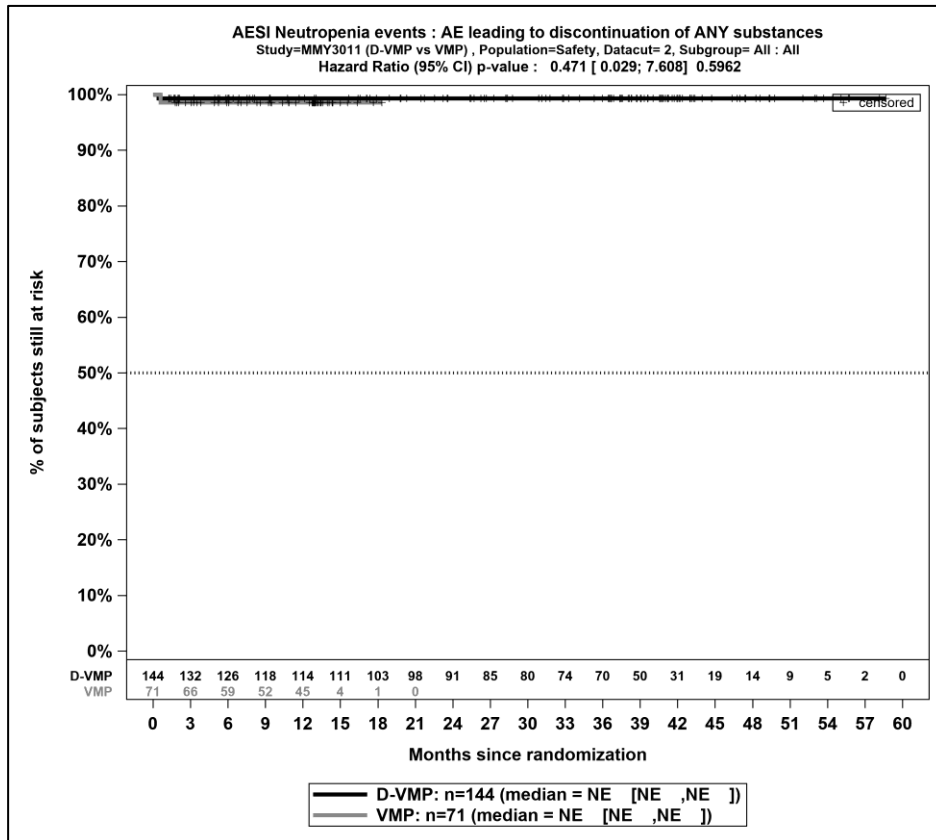
Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* - *UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS*

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

Tabelle 4-144: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (23.12.2022)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie								
OCTANS	121/144 (84,0%)	0,46 [0,43; 0,49]	52/71 (73,2%)	0,72 [0,39; 0,95]	1,89 [0,94; 3,81] p=0,0754	1,14 [0,98; 1,33] p=0,0987	10,20% [-1,60%; 22,00%] p=0,0888	1,44 [1,02; 2,03] p=0,0382
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie								
OCTANS	67/144 (46,5%)	NA [1,18; NA]	32/71 (45,1%)	NA [1,05; NA]	1,07 [0,60; 1,92] p=0,8235	1,04 [0,76; 1,41] p=0,8234	1,60% [-12,30%; 15,50%] p=0,8215	1,04 [0,68; 1,60] p=0,8545
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie								
OCTANS	10/144 (6,9%)	NA [NA; NA]	6/71 (8,5%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,28; 2,28] p=0,6705	0,81 [0,30; 2,17] p=0,6723	-1,60% [-9,40%; 6,10%] p=0,6813	0,81 [0,29; 2,23] p=0,6784
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie								
OCTANS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie								
OCTANS	2/144 (1,4%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,30% [-0,60%; 3,20%] p=0,1692	NA [NA; NA] NA
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.								

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

UE von besonderem Interesse – <i>Thrombozytopenie</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<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) 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) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 121 Ereignisse (84,0%) und im Kontrollarm 52 Ereignisse (73,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,46 Monate im Behandlungsarm und 0,72 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,44 [1,02; 2,03]; p=0,0382).

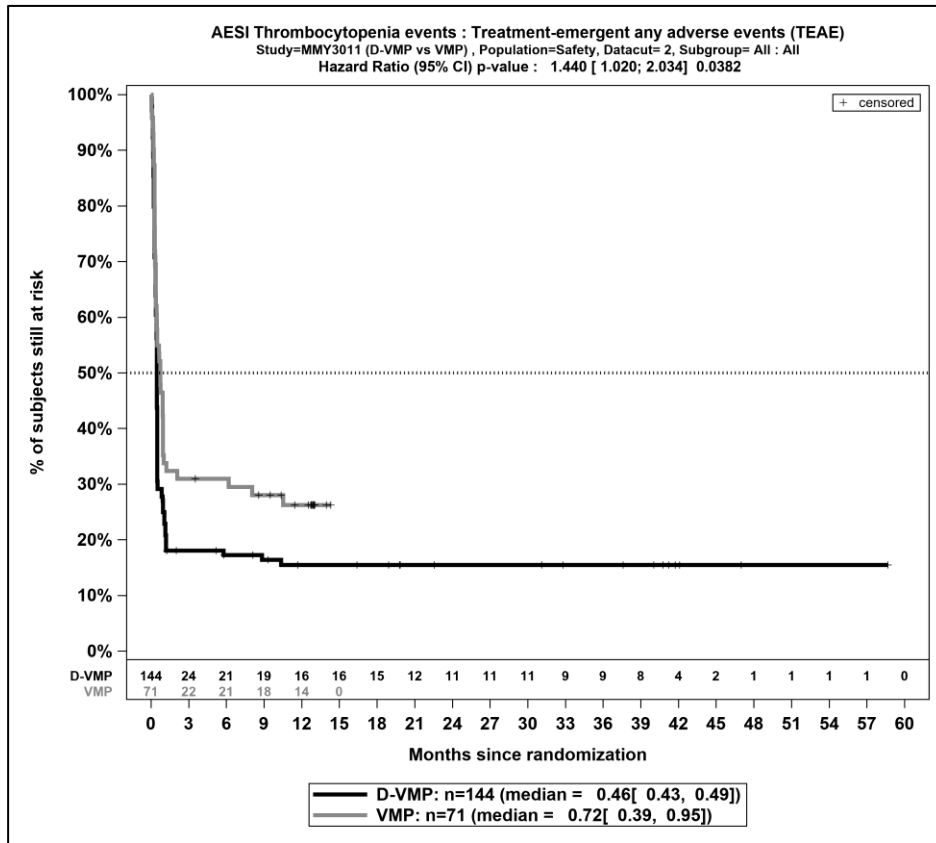
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 67 Ereignisse (46,5%) und im Kontrollarm 32 Ereignisse (45,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,04 [0,68; 1,60]; p=0,8545).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (6,9%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (8,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,81 [0,29; 2,23]; p=0,6784).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,4%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

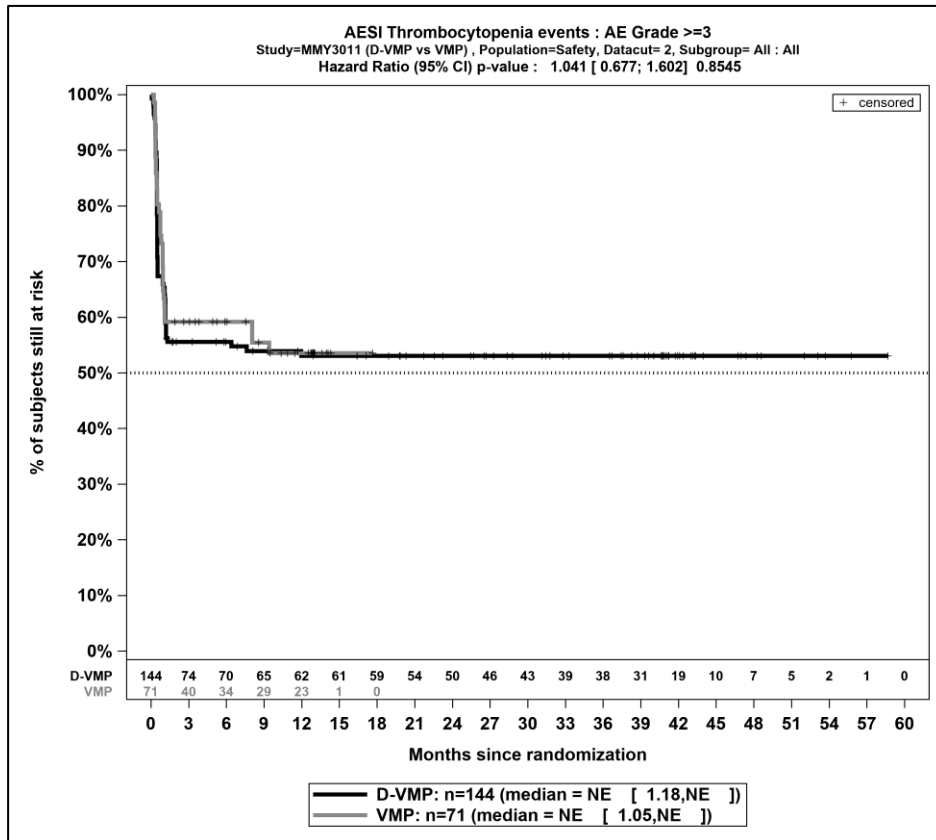
Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie OCTANS für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie* für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-200 bis Abbildung 4-204.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

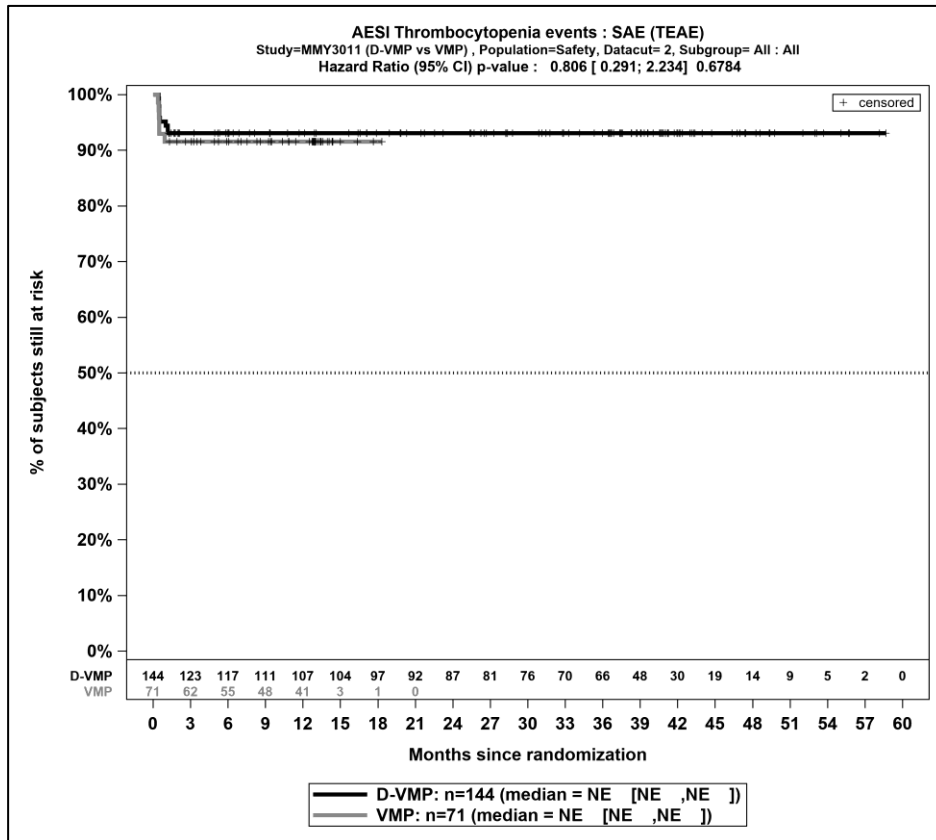
Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

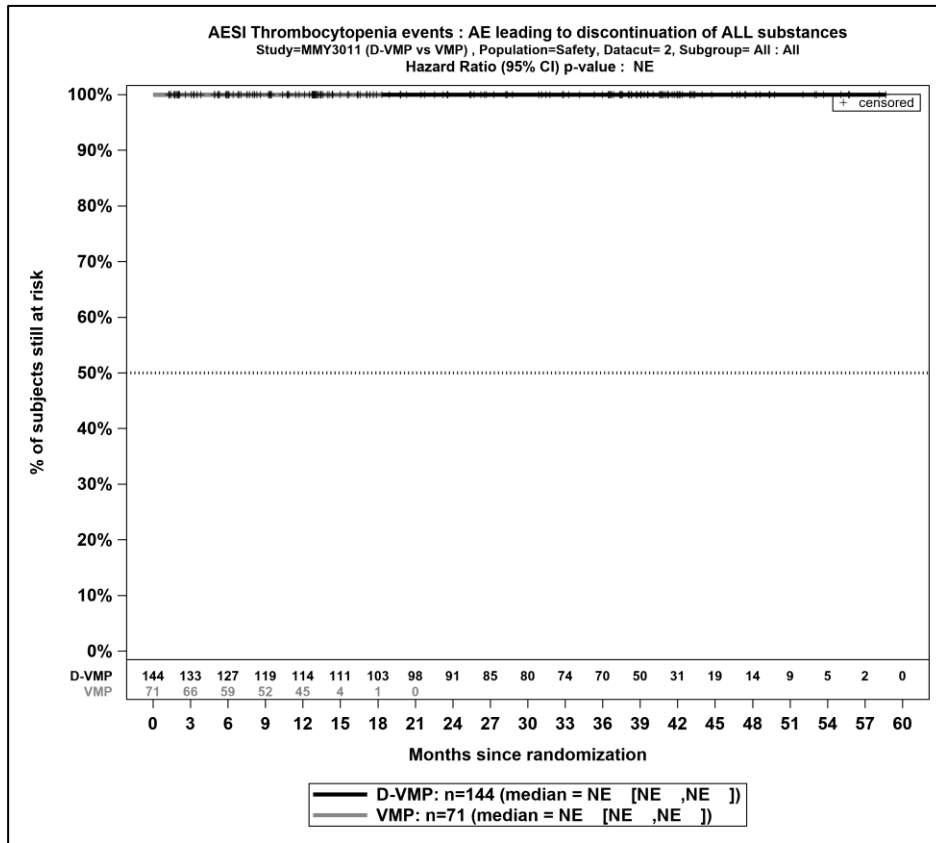
Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

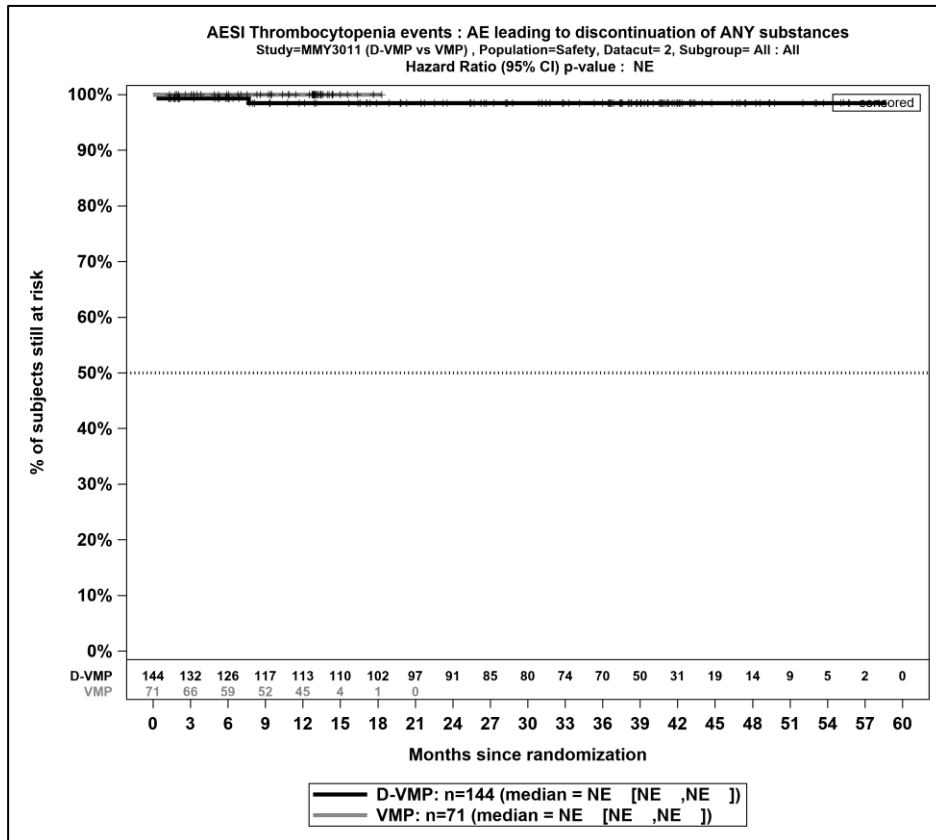
Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* - *UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

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

Tabelle 4-145: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Opportunistische Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

UE von besonderem Interesse – Opportunistische Infektionen	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (23.12.2022)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen								
OCTANS	23/144 (16,0%)	NA [NA; NA]	6/71 (8,5%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,77; 5,21] p=0,1446	1,83 [0,80; 4,20] p=0,1546	7,20% [-1,60%; 16,10%] p=0,1093	1,60 [0,64; 3,99] p=0,3132
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen								
OCTANS	4/144 (2,8%)	NA [NA; NA]	3/71 (4,2%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,14; 3,05] p=0,5831	0,67 [0,16; 2,83] p=0,5822	-1,40% [-6,70%; 3,90%] p=0,6048	0,65 [0,14; 2,89] p=0,5676
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen								
OCTANS	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,04; 8,29] p=0,6452	0,54 [0,04; 7,97] p=0,6505	-0,70% [-3,80%; 2,40%] p=0,6797	0,51 [0,03; 8,07] p=0,6286
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen								
OCTANS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen								
OCTANS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</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) 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) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p>								

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

UE von besonderem Interesse – Opportunistische Infektionen	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen* im Behandlungsarm 23 Ereignisse (16,0%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (8,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,60 [0,64; 3,99]; p=0,3132).

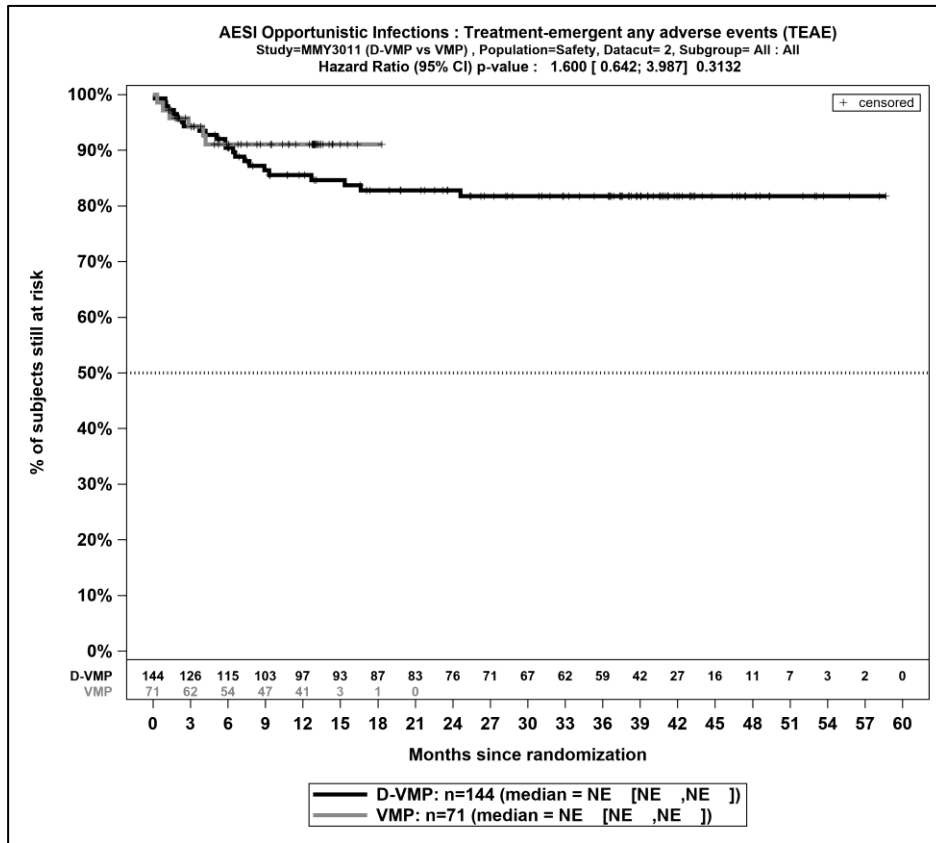
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (2,8%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (4,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz 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=0,65 [0,14; 2,89]; p=0,5676).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,7%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,51 [0,03; 8,07]; p=0,6286).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

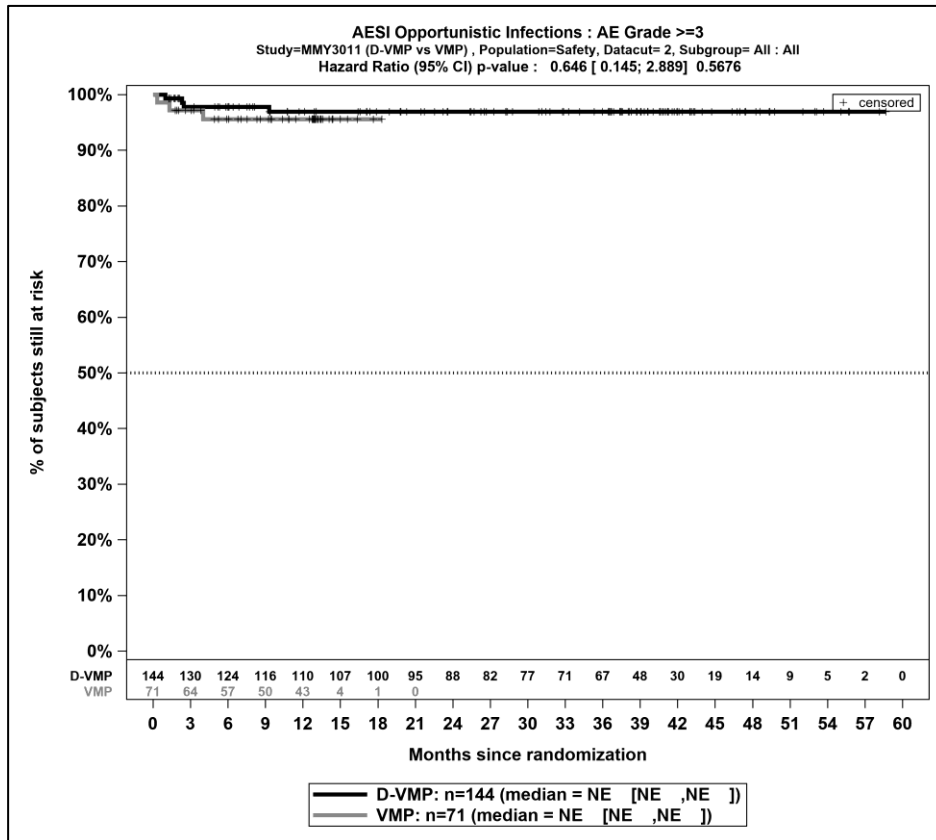
Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie OCTANS für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Opportunistische Infektionen* für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-205 bis Abbildung 4-209.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

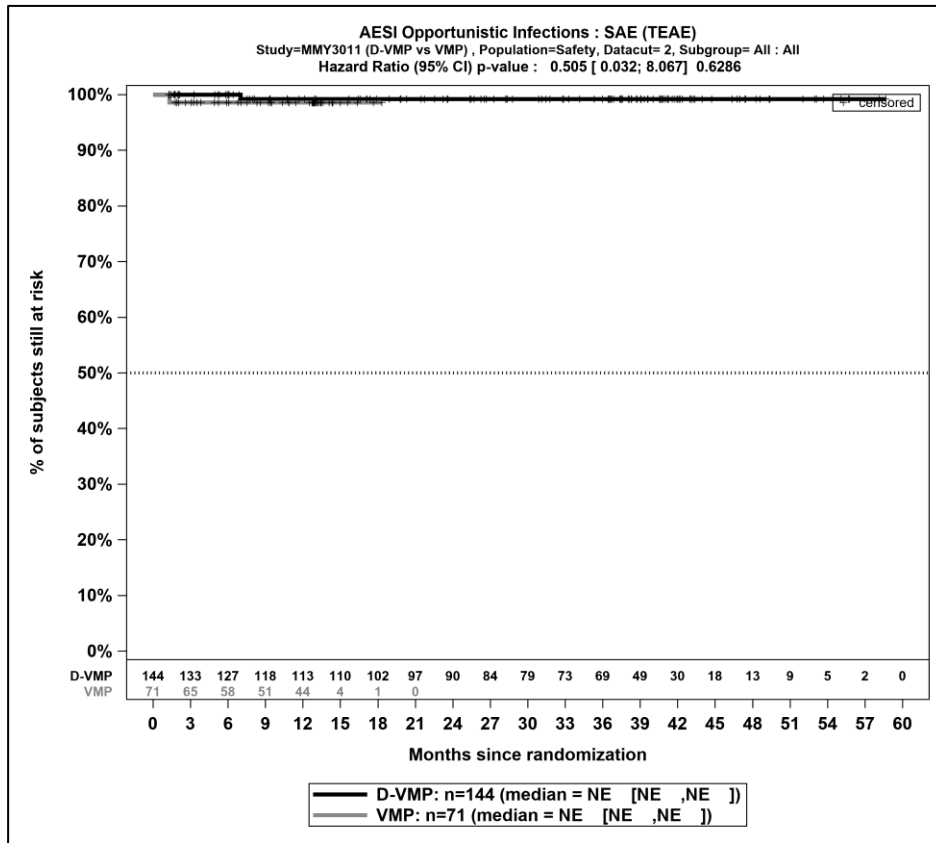
Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

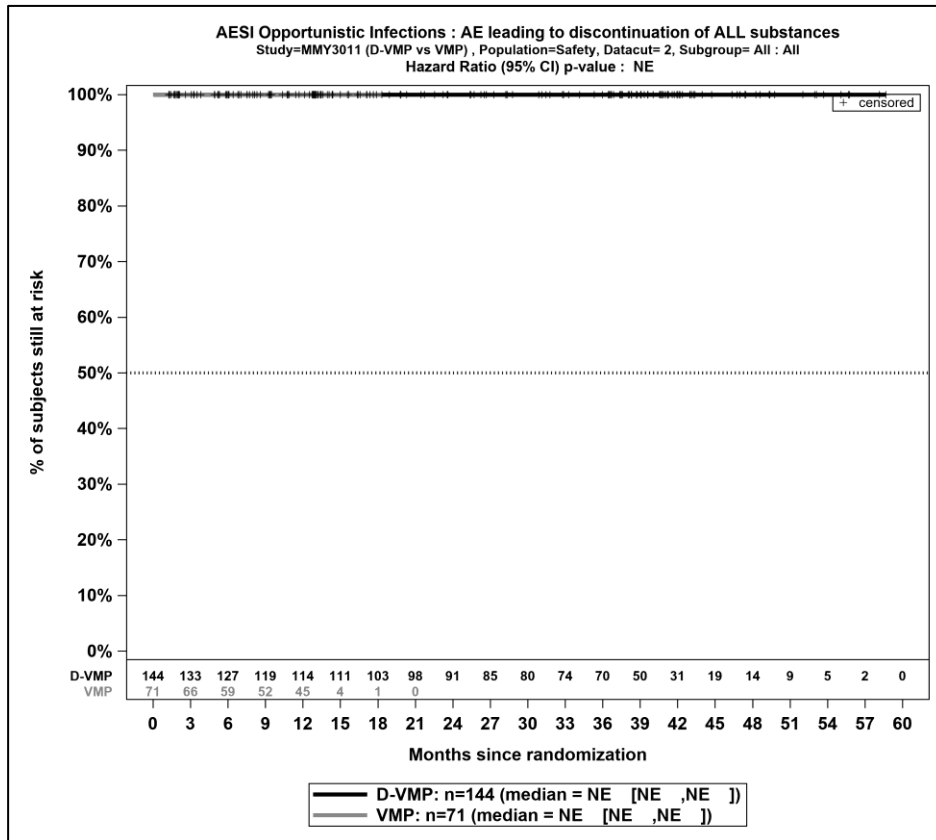
Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS*



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

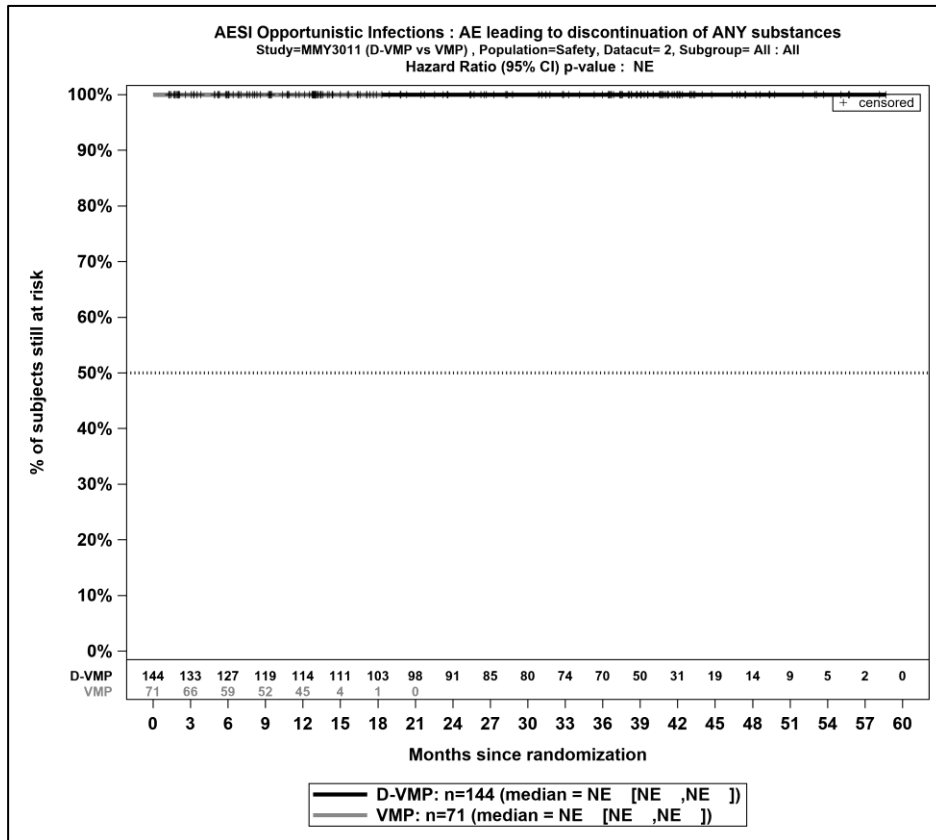
Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* - *UE von besonderem Interesse - Opportunistische, Safety-Population*, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

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

Tabelle 4-146: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse –periphere Neuropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

UE von besonderem Interesse – periphere Neuropathie	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (23.12.2022)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie								
OCTANS	40/144 (27,8%)	NA [NA; NA]	25/71 (35,2%)	NA [10,19; NA]	0,68 [0,36; 1,25] p=0,2190	0,77 [0,51; 1,16] p=0,2074	-8,20% [-21,40%; 5,00%] p=0,2220	0,69 [0,42; 1,15] p=0,1553
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie								
OCTANS	5/144 (3,5%)	NA [NA; NA]	2/71 (2,8%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,21; 6,08] p=0,8836	1,13 [0,24; 5,37] p=0,8817	0,40% [-4,50%; 5,20%] p=0,8803	1,09 [0,21; 5,66] p=0,9191
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie								
OCTANS	2/144 (1,4%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,08; 8,85] p=0,8848	0,84 [0,09; 8,37] p=0,8849	-0,20% [-3,70%; 3,20%] p=0,8909	0,84 [0,08; 9,28] p=0,8849
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Periphere Neuropathie								
OCTANS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Periphere Neuropathie								
OCTANS	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80% [-0,70%; 2,20%] p=0,2974	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III) 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) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p>								

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

UE von besonderem Interesse – <i>periphere Neuropathie</i>	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie* im Behandlungsarm 40 Ereignisse (27,8%) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (35,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,69 [0,42; 1,15]; p=0,1553).

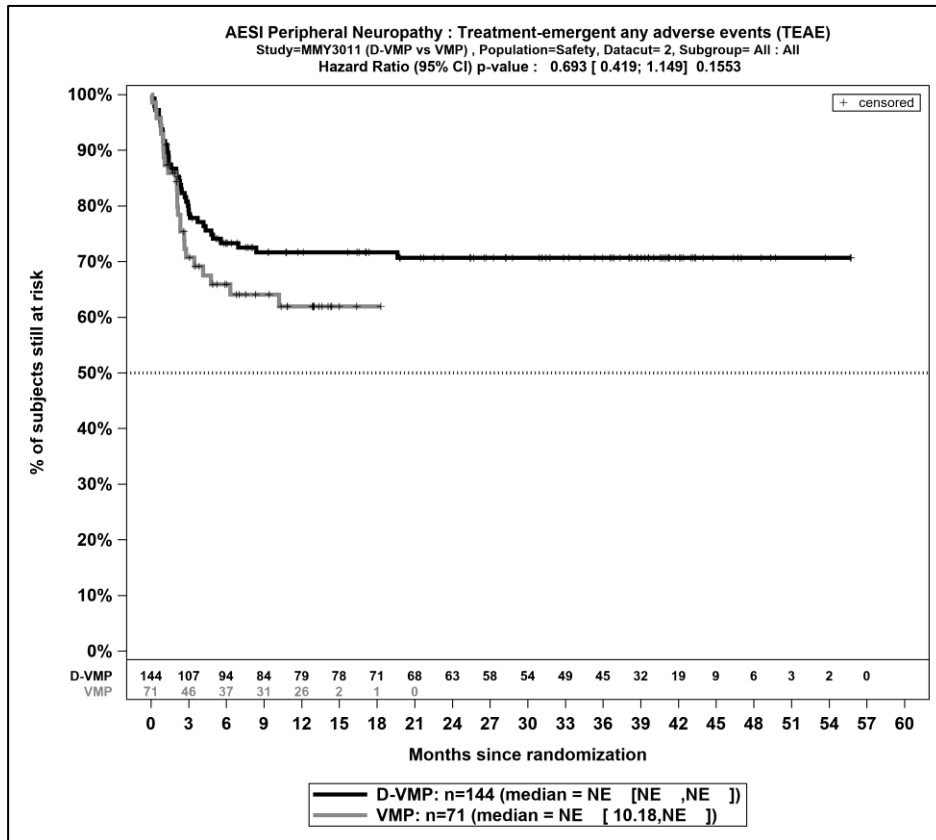
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (3,5%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (2,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,09 [0,21; 5,66]; p=0,9191).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,4%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,84 [0,08; 9,28]; p=0,8849).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Periphere Neuropathie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - Periphere Neuropathie* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,7%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

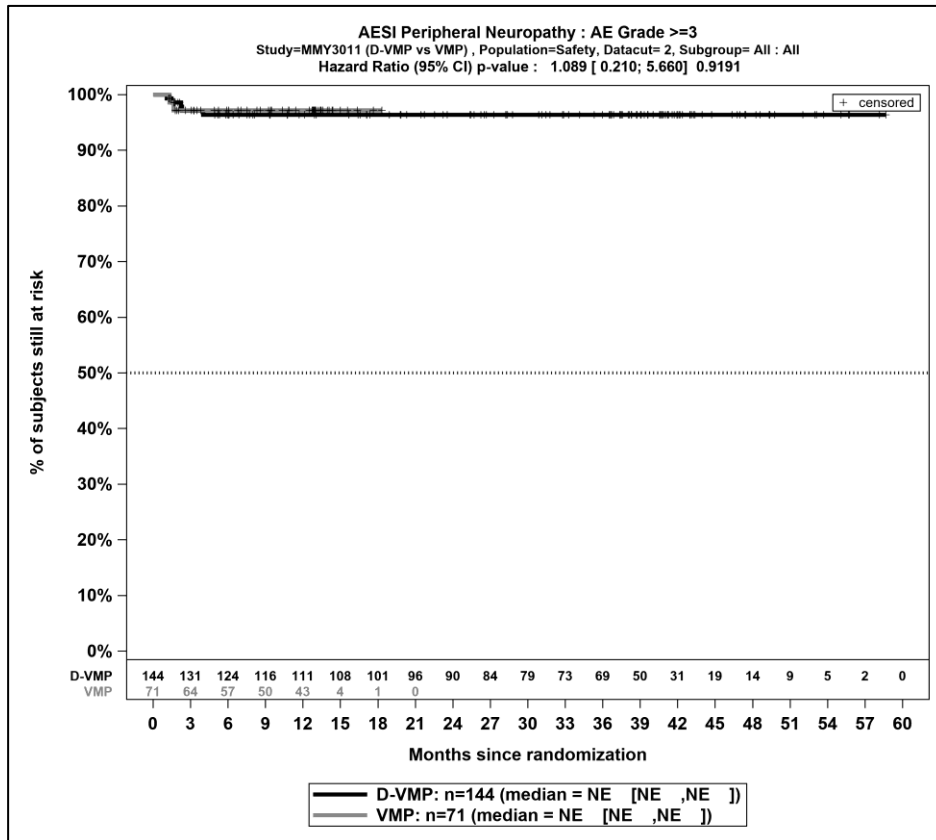
Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Studie OCTANS für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –periphere Neuropathie* für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-210 bis Abbildung 4-214.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

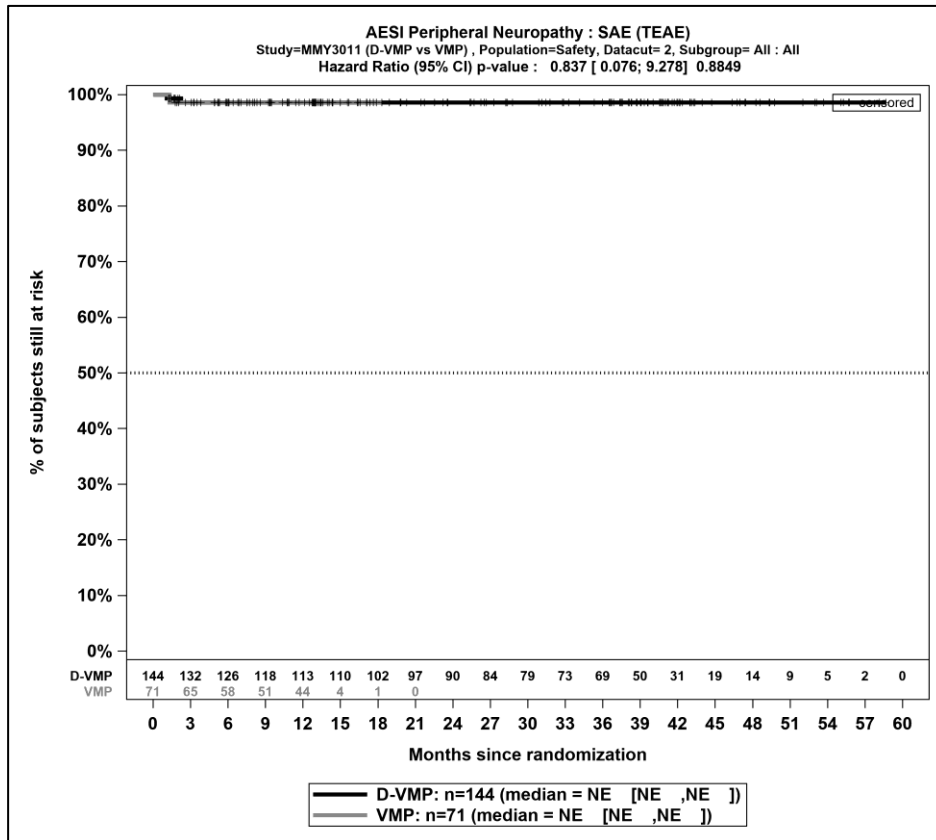
Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

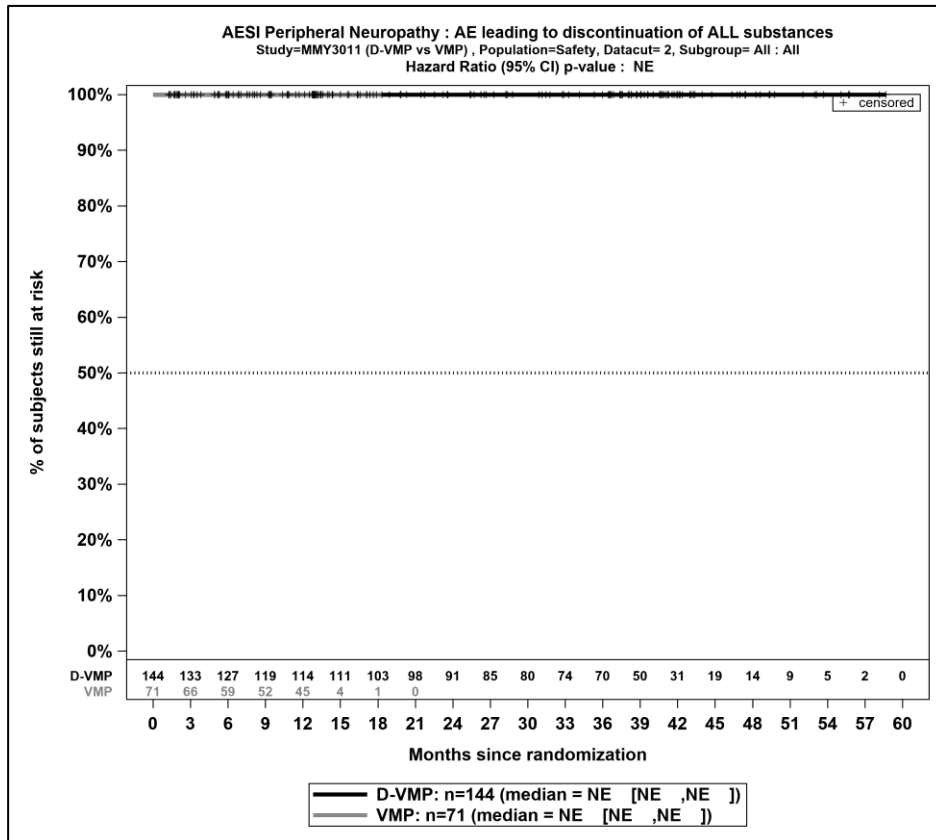
Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS*



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

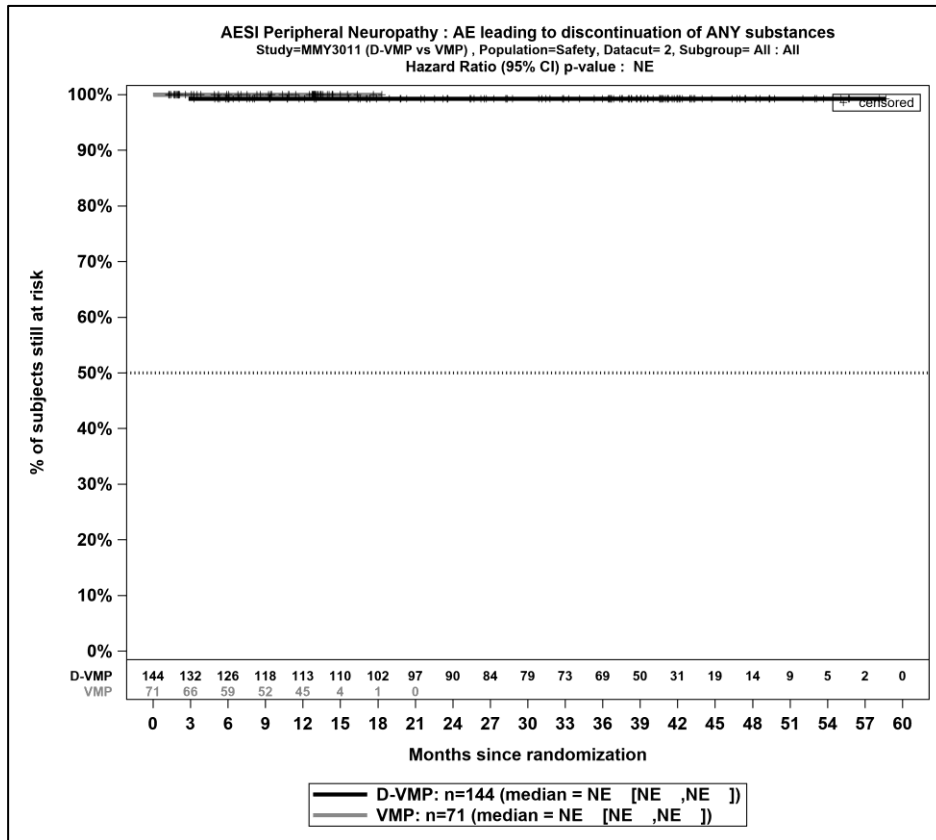
Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Periphere Neuropathie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Periphere Neuropathie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

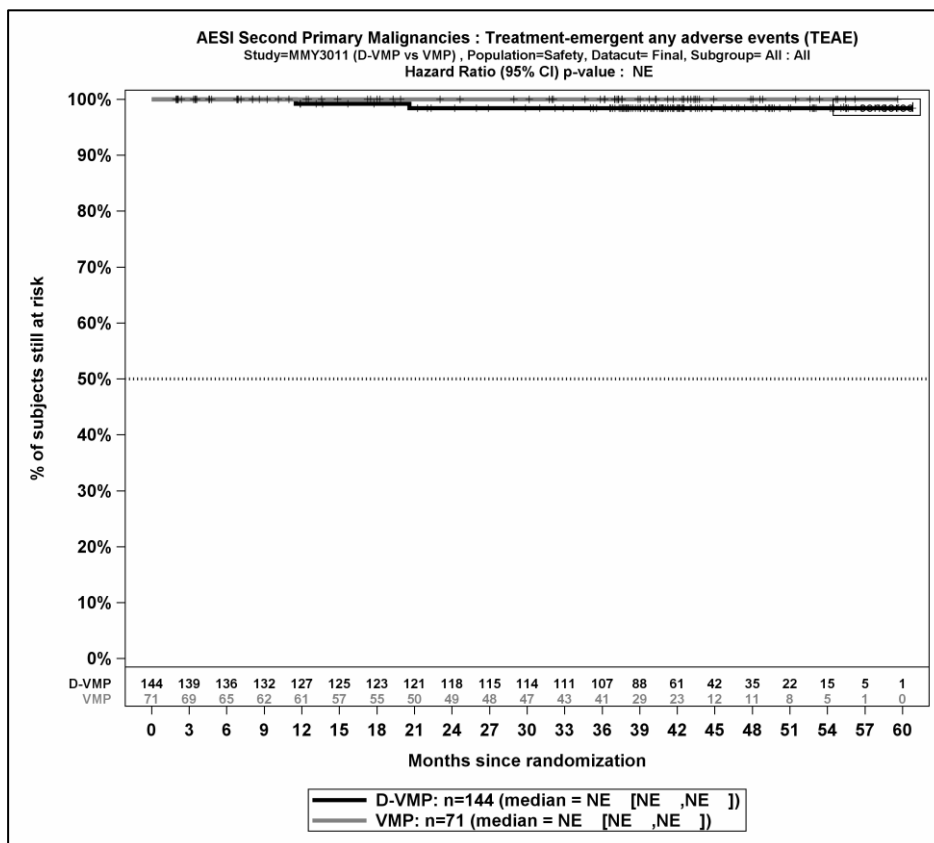
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-147: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finaler Datenschnitt (23.12.2022)								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome								
OCTANS	2/144 (1,4%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,50% [-0,50%; 3,40%] p=0,1459	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III) 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) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,4%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden

Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für die Studie OCTANS für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome* für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befindet sich in Abbildung 4-215.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

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.

Die Ergebnisse der Metaanalyse mit festen Effekten der Studien ALCYONE und OCTANS werden ergänzend in Anhang 4-K dargestellt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

¹⁶ unbesetzt

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

4.3.1.3.2.1 Übersicht über die Subgruppen

Für die in den Studien ALCYONE und OCTANS durchgeführten Subgruppenanalysen werden die in der Tabelle 4-5 und in der Tabelle 4-6 aufgeführten potenziellen Effektmodifikatoren herangezogen. Es ergibt sich die in der Tabelle 4-148 dargestellte Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.

Tabelle 4-148: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alter (3 Kategorien) (<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 ml/min vs. ≤60 ml/min)	Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^{a)})	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1-2)	EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^c vs. Nicht-EMA-
Gesamtüberleben													
ALCYONE	●	●	● ^e	●	●	●	● ^e	●	●	●	●	●	○
OCTANS	● ^e	●	● ^e	n.d.	n.d.	●	● ^{e,f}	●	●	●	●	●	○
Sensitivitätsanalyse Gesamtüberleben													
ALCYONE	●	●	● ^e	●	●	●	● ^e	●	●	●	●	●	○
Langzeitremission ^g													
ALCYONE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PFS													
ALCYONE	●	●	● ^e	●	●	●	● ^e	●	●	●	●	●	○
OCTANS	●	●	● ^e	n.d.	n.d.	●	● ^{e,f}	●	●	●	●	●	○
Zeit bis zur Krankheitsprogression													
ALCYONE	●	●	● ^e	●	●	●	● ^e	●	●	●	●	●	○
Gesamtansprechrates													
ALCYONE	●	●	● ^e	●	●	●	● ^e	●	●	●	●	●	○

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alter (3 Kategorien) (<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 ml/min vs. ≤60 ml/min)	Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^a)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1-2)	EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^c vs. Nicht-EMA-
OCTANS	●	●	● ^e	n.d.	n.d.	●	● ^e	●	●	●	●	●	○
Zeit bis zum ersten Ansprechen													
ALCYONE	●	●	● ^e	●	●	●	● ^e	●	●	●	●	●	○
OCTANS	●	●	● ^e	n.d.	n.d.	●	● ^{e,f}	●	●	●	●	●	○
Dauer des Ansprechens													
ALCYONE	●	●	● ^e	●	●	●	● ^e	●	●	●	●	●	○
OCTANS	●	●	● ^e	n.d.	n.d.	●	● ^{e,f}	●	●	●	●	●	○
MRD-Negativitätsrate													
ALCYONE	●	●	● ^e	●	●	●	● ^e	●	●	●	●	●	○
OCTANS	●	●	● ^e	n.d.	n.d.	●	● ^{e,f}	●	●	●	●	●	○
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie													
ALCYONE	●	●	● ^e	●	●	●	● ^e	●	●	●	●	●	○
OCTANS	●	●	● ^e	n.d.	n.d.	●	● ^{e,f}	●	●	●	●	●	○
EQ-5D VAS													
ALCYONE	●	●	● ^e	●	●	●	● ^e	●	●	●	●	●	○

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Alter (3 Kategorien) (<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Ethnie (weiß vs. andere)	Region (Europa vs. andere)	Nierenfunktion (2 Kategorien) (>60 ml/min vs. ≤60 ml/min)	Nierenfunktion (4 Kategorien) (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^{a)})	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko)	ECOG-PS (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1-2)	EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^c vs. Nicht-EMA-
OCTANS	●	●	● ^e	n.d.	n.d.	●	● ^{e,f}	●	●	●	●	●	○
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen													
ALCYONE	●	●	● ^e	●	●	●	● ^e	●	●	●	●	●	○
OCTANS	●	●	● ^e	n.d.	n.d.	●	● ^{e,f}	●	●	●	●	●	○
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen													
ALCYONE	●	●	● ^e	●	●	●	● ^e	●	●	●	●	●	○
OCTANS	●	●	● ^e	n.d.	n.d.	●	● ^{e,f}	●	●	●	●	●	○
Verträglichkeit													
ALCYONE	●	● ^e	●	●	●	● ^e	●	●	● ^e	● ^e	● ^e	● ^e	○
OCTANS	●	● ^e	●	n.d.	n.d.	● ^e	●	●	●	●	●	●	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.													

<p>Endpunkt Studie</p> <p>Geschlecht (männlich vs. weiblich)</p> <p>Alter (2 Kategorien) (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)</p> <p>Alter (3 Kategorien) (<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)</p> <p>Ethnie (weiß vs. andere)</p> <p>Region (Europa 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 1-2)</p> <p>EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert) (EMA-Population ^c vs. Nicht-EMA-</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 ALCYONE (15) und der Studie OCTANS (66) aufgeführt.</p> <p>f: Die Kategorie <30 ml/min der Subgruppe Nierenfunktion umfasst im VMP-Arm der Studie OCTANS keinen Patienten. Daher werden ausschließlich die 3 verbleibenden Kategorien dieser Subgruppe ergänzend dargestellt.</p> <p>g: Da der Endpunkt „Langzeitremission“ post hoc analysiert wurde, waren keine Subgruppenanalysen präspezifiziert. Die Darstellung orientiert sich an den für die Wirksamkeitseindpunkte im SAP (93) präspezifizierten Subgruppen und Subgruppenkategorien.</p> <p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency); IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); min: Minute; ml: Milliliter; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; ULN: Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal).</p>
--	--

Für die Studien ALCYONE und OCTANS werden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine Übersicht über die Subgruppen der Studie ALCYONE ist der Tabelle 4-5 und der Studie OCTANS ist der Tabelle 4-6 in 4.2.5.5.1 zu entnehmen.

Die verwendete Methodik der Subgruppenanalysen ist in dem Abschnitt 4.2.5.5.3 detailliert beschrieben.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studien ALCYONE und OCTANS

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-149 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 Ansprechen, Dauer des Ansprechens, Ansprechraten, MRD-Negativitätsrate, Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen sind im Folgenden für die Studie ALCYONE und die Studie OCTANS dargestellt.

Für den Endpunkt EQ-5D VAS werden sowohl Interaktionstests für eine Verbesserung als auch für eine Verschlechterung um jeweils \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-I werden zusätzlich zu den in diesem Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentierten Subgruppen alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p-Interaktionswert präsentiert, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

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

Tabelle 4-149: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Studien ALCYONE und OCTANS

Endpunkt Studie	Alter (2 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien) (>60ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktionsstatus (normal vs. beeinträchtigt ^f)	ISS-Stadium (Stadium I vs. II vs. III)	Myelom-Typ (nicht IgG vs. IgG)	Zytopogenetisches Risiko zu Baseline (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (0 vs. ≥1)	EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" (EMA-Population ^h vs. Nicht EMA-Population ⁱ)	Region (Europa vs. Andere)	Ethnie (weiß vs. Andere)
Mortalität											
Gesamtüberleben^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,3771	0,4636	0,1991	0,1582	0,6227	0,7699	0,1761	0,0359	0,2653	0,5937	0,4421
OCTANS	0,3246	0,0083	0,2742	0,9586	0,4920	0,7955	0,5080	0,2343	0,5374	n.d.	n.d.
Gesamtüberleben^{a, d, j}											
ALCYONE	0,3930	0,6532	0,2384	0,4694	0,3434	0,6343	0,1899	0,0115	0,3114	0,4007	0,2801
Morbidität											
Langzeitremission^{a, c, k}											
ALCYONE	0,5159	0,6526	0,8335	0,9590	0,5404	0,2689	0,1047	0,2502	0,4324	0,6902	0,8954
Progressionsfreies Überleben^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,1187	0,1865	0,5857	0,4689	0,9275	0,0910	0,0169	0,1656	0,0991	0,5149	0,2047
OCTANS	0,4903	0,5447	0,7745	0,0802	0,5886	0,1421	0,7499	0,9356	0,6518	n.d.	n.d.
Zeit bis zur Krankheitsprogression^{a, c, j}											
ALCYONE	0,6220	0,1599	0,7816	0,9110	0,9327	0,0524	0,0274	0,2673	0,3410	0,1990	0,1413
Ansprechrate ORR (≥PR)^{a, c, e, k}											
ALCYONE	0,5715	0,4439	0,5745	0,8771	0,7927	0,9421	0,9029	0,5482	0,1439	0,6046	0,7045

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

Endpunkt Studie	Alter (2 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien) (>60ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktionsstatus (normal vs. beeinträchtigt ^f)	ISS-Stadium (Stadium I vs. II vs. III)	Myelom-Typ (nicht IgG vs. IgG)	Zytopogenetisches Risiko zu Baseline (Hochrisiko ^g vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (0 vs. ≥1)	EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" (EMA-Population ^h vs. Nicht EMA-Population ⁱ)	Region (Europa vs. Andere)	Ethnie (weiß vs. Andere)
OCTANS	0,8597	0,3006	0,6327	0,8770	0,7595	0,7615	0,1296	0,0228	0,8626	n.d.	n.d.
Ansprechrare ≥VGPR^{a, c, e, k}											
ALCYONE	0,6312	0,7785	0,4956	0,5389	0,8167	0,4585	0,7499	0,2505	0,2481	0,5712	0,6978
OCTANS	0,3367	0,0599	0,7328	0,1880	0,4661	0,5558	0,6733	0,0541	0,1133	n.d.	n.d.
Ansprechrare ≥CR^{a, c, e, k}											
ALCYONE	0,5890	0,9366	0,9792	0,3422	0,5323	0,2481	0,6454	0,5763	0,2806	0,8765	0,4875
OCTANS	0,2282	0,0688	0,5736	0,0243	0,7992	0,2319	0,0892	0,2371	0,8266	n.d.	n.d.
Ansprechrare sCR^{a, c, e, k}											
ALCYONE	0,9740	0,8381	0,7444	0,7665	0,3724	0,7162	0,2599	0,3398	0,8803	0,9625	0,9554
OCTANS	0,9415	0,3445	0,9595	0,0017	0,1107	0,8064	0,4598	0,5797	0,4897	n.d.	n.d.
Zeit bis zum ersten Ansprechen ≥PR (ITT)^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,9922	0,3733	0,5774	0,4139	0,8935	0,0991	0,4549	0,3692	0,0412	0,4227	0,1293
OCTANS	0,1481	0,3543	0,4259	0,7631	0,6880	0,6886	0,4701	0,3352	0,6075	n.d.	n.d.
Zeit bis zum Ansprechen ≥VGPR (ITT)^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,9539	0,8528	0,4259	0,9749	0,8929	0,7211	0,5350	0,0952	0,4170	0,3766	0,3700
OCTANS	0,0477	0,0781	0,9301	0,0478	0,0498	0,2016	0,6909	0,1928	0,1238	n.d.	n.d.
Zeit bis zum Ansprechen ≥CR (ITT)^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,8064	0,9997	0,9883	0,8677	0,3020	0,0734	0,5952	0,4021	0,3641	0,7481	0,7828

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

Endpunkt Studie	Alter (2 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien) (>60ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktionsstatus (normal vs. beeinträchtigt ^f)	ISS-Stadium (Stadium I vs. II vs. III)	Myelom-Typ (nicht IgG vs. IgG)	Zytopogenetisches Risiko zu Baseline (Hochrisiko ^g vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (0 vs. ≥1)	EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" (EMA-Population ^h vs. Nicht EMA-Population ⁱ)	Region (Europa vs. Andere)	Ethnie (weiß vs. Andere)
OCTANS	0,2240	0,0578	0,3411	0,0259	0,7147	0,1905	0,1250	0,2854	0,8797	n.d.	n.d.
Dauer des Ansprechens ≥PR (Population mit bewertbarem Ansprechen)^{b, c, e, j}											
ALCYONE	0,5007	0,3802	0,8958	0,6327	0,7147	0,0621	0,0238	0,2901	0,4857	0,2974	0,2384
OCTANS	0,4463	0,8364	0,5898	0,0173	0,4918	0,0943	0,9851	0,4018	0,7865	n.d.	n.d.
Dauer des Ansprechens ≥VGPR (Population mit bewertbarem Ansprechen)^{b, e, j}											
OCTANS	0,8474	0,4371	0,9229	0,0284	0,2002	0,1242	0,8069	0,2245	0,4312	n.d.	n.d.
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10-5)^{a, c, e, k}											
ALCYONE	0,2055	0,9079	0,8113	0,7800	0,6884	0,5874	0,9264	0,4245	0,1204	0,3649	0,1684
OCTANS	0,5656	0,1455	0,9511	0,0079	0,6990	0,8937	0,3794	0,2474	0,5171	n.d.	n.d.
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,7956	0,2632	0,9182	0,8885	0,7495	0,0283	0,0847	0,4179	0,7713	0,0085	0,0595
OCTANS	0,6975	0,4544	0,9053	0,0475	0,3833	0,1559	0,1404	0,9797	0,4417	n.d.	n.d.
EQ-5D VAS erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,4092	0,5614	0,8346	0,1738	0,9690	0,2754	0,4044	0,1101	0,6542	0,6736	0,4452
OCTANS	0,4365	0,7261	0,2591	0,0846	0,9657	0,0968	0,4283	0,1771	0,3181	n.d.	n.d.
EQ-5D VAS erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,1908	0,3190	0,1590	0,1433	0,9040	0,7598	0,4873	0,1353	0,1810	0,6139	0,4818
OCTANS	0,9202	0,9552	0,1483	0,5422	0,8060	0,2806	0,9844	0,6577	0,1723	n.d.	n.d.

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

Endpunkt Studie	Alter (2 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien) (>60ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktionsstatus (normal vs. beeinträchtigt ^f)	ISS-Stadium (Stadium I vs. II vs. III)	Myelom-Typ (nicht IgG vs. IgG)	Zygotenrisiko zu Baseline (Hochrisiko ^g vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (0 vs. ≥1)	EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" (EMA-Population ^h vs. Nicht EMA-Population ⁱ)	Region (Europa vs. Andere)	Ethnie (weiß vs. Andere)
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung ≥ MCID 10^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,2753	0,4720	0,1866	0,1274	0,5117	0,8969	0,6545	0,9640	0,0690	0,2439	0,4311
OCTANS	0,9502	0,6811	0,4161	0,6019	0,9333	0,7768	0,3525	0,0432	0,3545	n.d.	n.d.
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung ≥ MCID 10^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,0520	0,1597	0,1342	0,0842	0,5908	0,0642	0,7136	0,5948	0,0070	0,7171	0,1315
OCTANS	0,2366	0,6012	0,1537	0,8430	0,4312	0,4145	0,9331	0,7225	0,1973	n.d.	n.d.
Physische Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,6520	0,7908	0,2561	0,9682	0,0389	0,5863	0,2134	0,3647	0,7709	0,2322	0,3378
OCTANS	0,8335	0,2827	0,2869	0,7984	0,8397	0,1320	0,6528	0,2233	0,9690	n.d.	n.d.
Physische Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,2785	0,5584	0,0832	0,0673	0,2601	0,7130	0,2887	0,5909	0,5708	0,2983	0,8664
OCTANS	0,3718	0,3496	0,2621	0,1548	0,7149	0,6973	0,1049	0,7506	0,4648	n.d.	n.d.
Rollenfunktion erste Verbesserung ≥ MCID 10^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,2957	0,5428	0,0640	0,8807	0,5073	0,8479	0,2979	0,2035	0,6882	0,8012	0,7408
OCTANS	0,3420	0,7006	0,5245	0,9477	0,1618	0,1359	0,1090	0,4597	0,4413	n.d.	n.d.
Rollenfunktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,2322	0,1074	0,1220	0,0981	0,5915	0,9896	0,1827	0,7209	0,2655	0,6314	0,9061
OCTANS	0,2909	0,2931	0,0199	0,1473	0,0719	0,1167	0,8242	0,1347	0,7074	n.d.	n.d.

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

Endpunkt Studie	Alter (2 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien) (>60ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktionsstatus (normal vs. beeinträchtigt ^f)	ISS-Stadium (Stadium I vs. II vs. III)	Myelom-Typ (nicht IgG vs. IgG)	Zytopogenetisches Risiko zu Baseline (Hochrisiko ^g vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (0 vs. ≥1)	EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" (EMA-Population ^h vs. Nicht EMA-Population ⁱ)	Region (Europa vs. Andere)	Ethnie (weiß vs. Andere)
Kognitive Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,0921	0,5682	0,4446	0,8815	0,9000	0,4469	0,7704	0,2422	0,3796	0,0046	0,0773
OCTANS	0,5343	0,6586	0,6414	0,7800	0,9050	0,7152	0,3671	0,7340	0,7059	n.d.	n.d.
Kognitive Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,2417	0,9116	0,5736	0,7261	0,0662	0,1219	0,6132	0,1715	0,1831	0,6049	0,2240
OCTANS	0,2503	0,5793	0,5395	0,5436	0,1418	0,8592	0,1623	0,8980	0,3448	n.d.	n.d.
Emotionale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,3666	0,6693	0,9368	0,1373	0,8205	0,1043	0,2202	0,5755	0,2934	0,1515	0,1780
OCTANS	0,7013	0,7919	0,9111	0,9299	0,7294	0,7478	0,2473	0,4362	0,2162	n.d.	n.d.
Emotionale Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,3870	0,6480	0,5304	0,0567	0,6752	0,3013	0,0830	0,2896	0,2522	0,1233	0,8163
OCTANS	0,9853	0,4708	0,4177	0,2883	0,1259	0,5863	0,7060	0,9703	0,2506	n.d.	n.d.
Soziale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,2145	0,6297	0,3404	0,7232	0,5240	0,8188	0,0929	0,3619	0,0855	0,1438	0,1532
OCTANS	0,6610	0,1942	0,8844	0,5368	0,3813	0,4329	0,6695	0,7425	0,4932	n.d.	n.d.
Soziale Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,1099	0,9046	0,2272	0,1778	0,6856	0,5293	0,2294	0,2841	0,2649	0,8418	0,9040
OCTANS	0,2057	0,1695	0,6317	0,5316	0,1837	0,5933	0,7084	0,5195	0,6461	n.d.	n.d.

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

Endpunkt Studie	Alter (2 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien) (>60ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktionsstatus (normal vs. beeinträchtigt ^f)	ISS-Stadium (Stadium I vs. II vs. III)	Myelom-Typ (nicht IgG vs. IgG)	Zytopogenetisches Risiko zu Baseline (Hochrisiko ^g vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (0 vs. ≥1)	EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" (EMA-Population ^h vs. Nicht EMA-Population ⁱ)	Region (Europa vs. Andere)	Ethnie (weiß vs. Andere)
Fatigue erste Verschlechterung ≥ MCID 10^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,2080	0,0784	0,3828	0,3653	0,0860	0,6057	0,7877	0,2851	0,4448	0,6549	0,8125
OCTANS	0,0812	0,4144	0,8522	0,1162	0,0688	0,9062	0,7620	0,4289	0,1641	n.d.	n.d.
Fatigue erste Verbesserung ≥ MCID 10^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,3599	0,0565	0,6451	0,4714	0,2848	0,7007	0,9516	0,1579	0,1458	0,5948	0,9071
OCTANS	0,2631	0,3860	0,5752	0,3456	0,0704	0,2425	0,5977	0,5379	0,3649	n.d.	n.d.
Schmerz erste Verschlechterung ≥ MCID 10^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,1030	0,8254	0,0934	0,0538	0,9078	0,2813	0,7997	0,2478	0,7087	0,8928	0,6576
OCTANS	0,9350	0,3829	0,0549	0,2476	0,1458	0,9257	0,1011	0,1790	0,3509	n.d.	n.d.
Schmerz erste Verbesserung ≥ MCID 10^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,1084	0,3448	0,0468	0,1602	0,1420	0,3997	0,0535	0,9849	0,6472	0,9559	0,9173
OCTANS	0,3417	0,9332	0,2151	0,2533	0,7610	0,9139	0,3131	0,8592	0,8746	n.d.	n.d.
Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung ≥ MCID 10^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,4501	0,2941	0,6182	0,3639	0,3692	0,1214	0,8758	0,5585	0,3095	0,9742	0,2960
OCTANS	0,2889	0,0963	0,8701	0,5004	0,2375	0,8067	0,8303	0,3926	0,7014	n.d.	n.d.
Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung ≥ MCID 10^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,3820	0,1659	0,7720	0,5547	0,0091	0,2062	0,4737	0,2978	0,0570	0,5508	0,5741
OCTANS	0,7509	0,7506	0,8702	0,8634	0,9254	0,3187	0,2275	0,8274	0,9053	n.d.	n.d.

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

Endpunkt Studie	Alter (2 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien) (>60ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktionsstatus (normal vs. beeinträchtigt ^f)	ISS-Stadium (Stadium I vs. II vs. III)	Myelom-Typ (nicht IgG vs. IgG)	Zytopogenetisches Risiko zu Baseline (Hochrisiko ^g vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (0 vs. ≥1)	EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" (EMA-Population ^h vs. Nicht EMA-Population ⁱ)	Region (Europa vs. Andere)	Ethnie (weiß vs. Andere)
Dyspnoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,3599	0,9694	0,9423	0,7788	0,4553	0,1372	0,9639	0,3351	0,9525	0,3013	0,3478
OCTANS	0,1417	0,2595	0,6155	0,7572	0,0270	0,3658	0,3492	0,1578	0,5643	n.d.	n.d.
Dyspnoe erste Verbesserung ≥ MCID 10^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,5014	0,7788	0,3995	0,4617	0,3355	0,3539	0,7621	0,9481	0,7058	0,4813	0,8936
OCTANS	0,9217	0,9251	0,1291	0,9550	0,7102	0,1702	0,3061	0,1135	0,9927	n.d.	n.d.
Insomnie erste Verschlechterung ≥MCID 10^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,7120	0,5649	0,8038	0,1296	0,9277	0,5081	0,5733	0,2884	0,3674	0,2499	0,2592
OCTANS	0,3480	0,7456	0,4565	0,5859	0,0379	0,1684	0,1554	0,1580	0,8006	n.d.	n.d.
Insomnie erste Verbesserung ≥ MCID 10^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,0552	0,5172	0,5420	0,2106	0,1804	0,4486	0,3450	0,0535	0,8751	0,4318	0,2386
OCTANS	0,9017	0,1061	0,2580	0,8842	0,4532	0,9027	0,1410	0,5073	0,7460	n.d.	n.d.
Appetitlosigkeit erste Verschlechterung ≥ MCID 10^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,0818	0,3355	0,7070	0,8120	0,0684	0,3205	0,1663	0,0572	0,2458	0,4938	0,3464
OCTANS	0,9410	0,8684	0,6595	0,5435	0,4122	0,7279	0,4192	0,9331	0,1822	n.d.	n.d.
Appetitlosigkeit erste Verbesserung ≥ MCID 10^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,0655	0,8305	0,1544	0,6829	0,5627	0,5019	0,8889	0,8383	0,6208	0,7659	0,6749
OCTANS	0,8119	0,6529	0,1111	0,2932	0,4946	0,7537	0,6298	0,8565	0,2896	n.d.	n.d.

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

Endpunkt Studie	Alter (2 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien) (>60ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktionsstatus (normal vs. beeinträchtigt ^f)	ISS-Stadium (Stadium I vs. II vs. III)	Myelom-Typ (nicht IgG vs. IgG)	Zytopogenetisches Risiko zu Baseline (Hochrisiko ^g vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (0 vs. ≥1)	EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" (EMA-Population ^h vs. Nicht EMA-Population ⁱ)	Region (Europa vs. Andere)	Ethnie (weiß vs. Andere)
Obstipation erste Verschlechterung ≥ MCID 10 ^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,3141	0,9099	0,5489	0,4659	0,1398	0,6060	0,6948	0,0748	0,4303	0,6922	0,1301
OCTANS	0,1146	0,8208	0,5937	0,6966	0,3796	0,2723	0,4106	0,5559	0,1136	n.d.	n.d.
Obstipation erste Verbesserung ≥ MCID 10 ^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,6764	0,4770	0,8250	0,4869	0,4639	0,7935	0,3553	0,4286	0,5378	0,7589	0,6758
OCTANS	0,9490	0,7870	0,0803	0,5333	0,6276	0,2425	0,7556	0,7088	0,9963	n.d.	n.d.
Diarrhoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10 ^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,5469	0,3315	0,2908	0,6141	0,5758	0,7455	0,1904	0,2752	0,1214	0,9320	0,6630
OCTANS	0,4983	0,0815	0,9833	0,2345	0,8233	0,3689	0,0819	0,9323	0,9740	n.d.	n.d.
Diarrhoe erste Verbesserung ≥ MCID 10 ^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,2635	0,1851	0,4188	0,3429	0,7995	0,3321	0,0401	0,2935	0,9482	0,1800	0,5396
OCTANS	0,9906	0,4612	0,4284	0,4353	0,3531	0,0876	0,8982	0,5479	0,8886	n.d.	n.d.
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung ≥ MCID 10 ^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,0909	0,3055	0,4131	0,9012	0,6299	0,7086	0,4743	0,2111	0,1259	0,8980	0,2756
OCTANS	0,5809	0,6686	0,7885	0,9810	0,2655	0,2655	0,2830	0,1807	0,4000	n.d.	n.d.
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung ≥ MCID 10 ^{a, c, e, j}											
ALCYONE	0,0098	0,4193	0,5613	0,8121	0,0511	0,2716	0,3736	0,6885	0,1914	0,0302	0,0631
OCTANS	0,3093	0,6761	0,0097	0,5465	0,6807	0,2952	0,5596	0,4541	0,4062	n.d.	n.d.

<p>Endpunkt Studie</p>	<p>Alter (2 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)</p>	<p>Geschlecht (männlich vs. weiblich)</p>	<p>Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien) (>60ml/min vs. ≤60 ml/min)</p>	<p>Leberfunktionsstatus (normal vs. beeinträchtigt^f)</p>	<p>ISS-Stadium (Stadium I vs. II vs. III)</p>	<p>Myelom-Typ (nicht IgG vs. IgG)</p>	<p>Zytopogenetisches Risiko zu Baseline (Hochrisiko^g vs. Standardrisiko)</p>	<p>ECOG-PS zu Baseline (0 vs. ≥1)</p>	<p>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" (EMA-Population^h vs. Nicht EMA-Populationⁱ)</p>	<p>Region (Europa vs. Andere)</p>	<p>Ethnie (weiß vs. Andere)</p>
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Analyse-Population: Population mit bewertbarem Ansprechen ≥PR bzw. ≥VGPR. c: Finaler Datenschnitt ALCYONE (31.05.2023). d: Sensitivitätsanalyse ALCYONE beim Eintreten von 330 Ereignissen im Gesamtüberleben. e: Finaler Datenschnitt OCTANS (23.12.2022). f: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin ≤ULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin ≤1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin ≤3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN). g: Zur Hochrisikogruppe zählen Patienten mit einer zytopogenetischen Anomalität (del17p, t(4;14), t(14;16)) durch FISH-Karyotypisierung. h: Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥70 Jahre. i: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1. j: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe k: Logistische Regression mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe</p> <p>Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CR: komplettes Ansprechen (complete response); 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); MRD: Minimale Resterkrankung (minimal residual disease); n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PR: partielles Ansprechen (partial response); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent complete response); ULN: Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (very good partial response); VAS: Visuelle Analogskala (visual analogue scale); vs. versus.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15) und Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).</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)

Studie ALCYONE

Subgruppenanalyse zu Mortalität – Gesamtüberleben

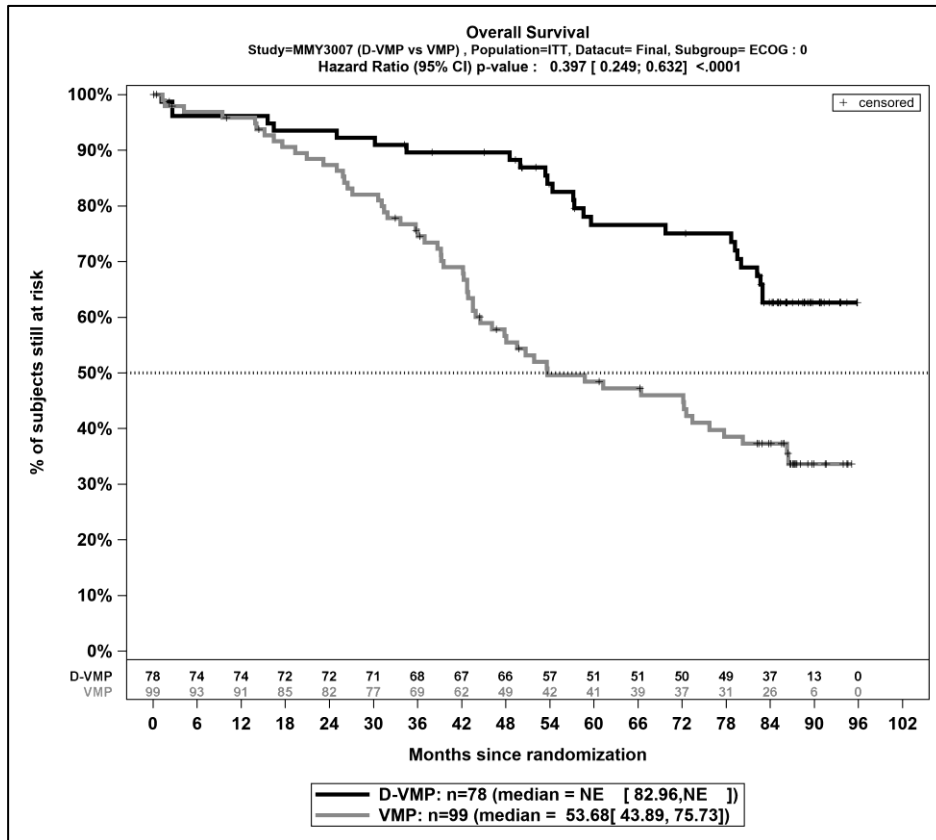
Tabelle 4-150: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt Gesamtüberleben, Studie ALCYONE

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Gesamtüberleben, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: $p=0,0359$						
0	26/78 (33,3%)	NA [82,96; NA]	58/99 (58,6%)	53,68 [43,89; 75,73]	0,40 [0,25; 0,63] $p < 0,0001$	<0,0001
1-2	146/272 (53,7%)	72,48 [59,24; 85,95]	159/257 (61,9%)	52,86 [45,21; 58,91]	0,72 [0,58; 0,90] $p=0,0045$	0,0043
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-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test.						

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.						
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).						

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamtüberleben* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0359. In der Kategorie 0 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,40 [0,25; 0,63]; p<0,0001). In der Kategorie 1-2 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,72 [0,58; 0,90]; p=0,0045). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

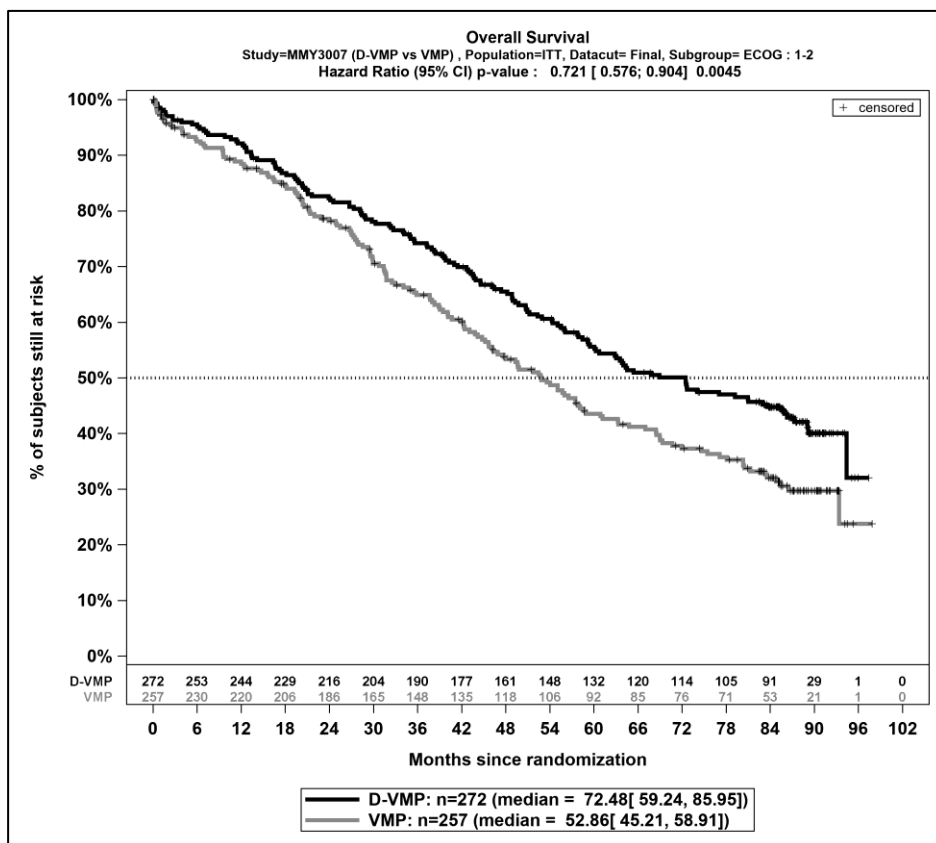
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben* der Studie ALCYONE für die ITT-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-216 und Abbildung 4-217.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, ITT-Population; Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline*, Kategorie 0, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, ITT-Population; Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline*, Kategorie *1-2*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

Subgruppenanalyse zu Mortalität – Sensitivitätsanalyse Gesamtüberleben

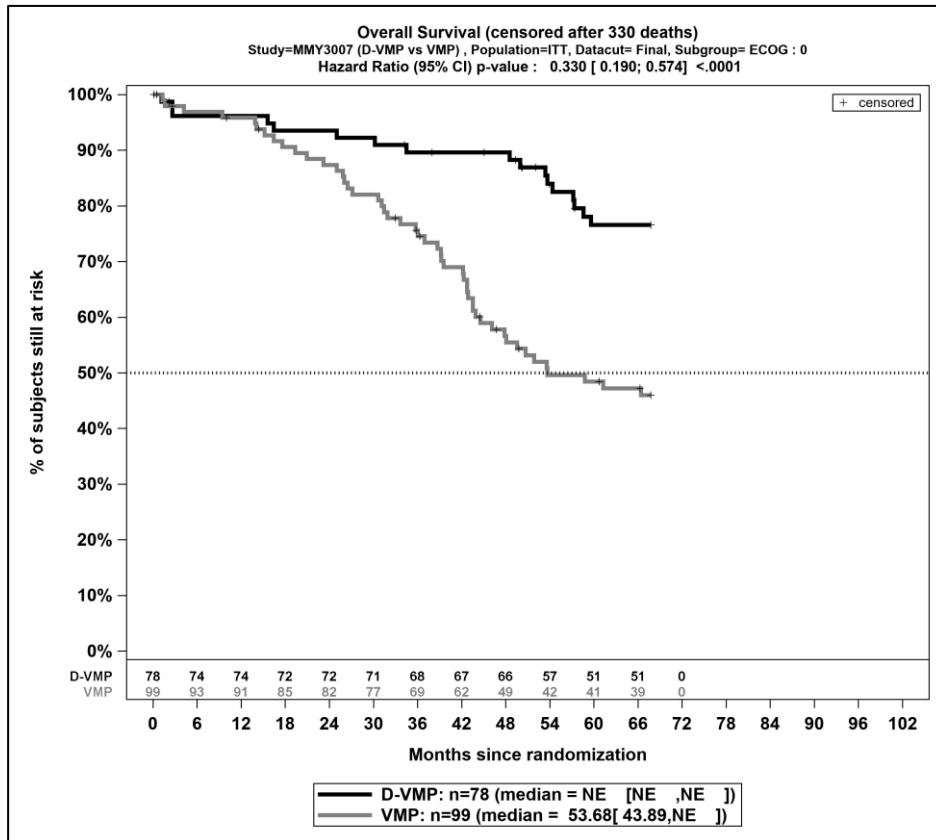
Tabelle 4-151: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Sensitivitätsanalyse Endpunkt *Gesamtüberleben*, Studie ALCYONE

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Gesamtüberleben, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0115						
0	17/78 (21,8%)	NA [NA; NA]	49/99 (49,5%)	53,68 [43,89; NA]	0,33 [0,19; 0,57] p<0,0001	<0,0001
1-2	126/272 (46,3%)	NA [59,24; NA]	138/257 (53,7%)	52,86 [45,21; 58,91]	0,74 [0,58; 0,94]; p=0,0155	0,0152

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
<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-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>						

In Sensitivitätsanalyse bei Eintreten von 330 Ereignissen im Endpunkt *Gesamtüberleben* ergibt sich in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0115. In der Kategorie 0 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,33 [0,19; 0,57]; p<0,0001). In der Kategorie 1-2 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,74 [0,58; 0,94]; p=0,0155). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

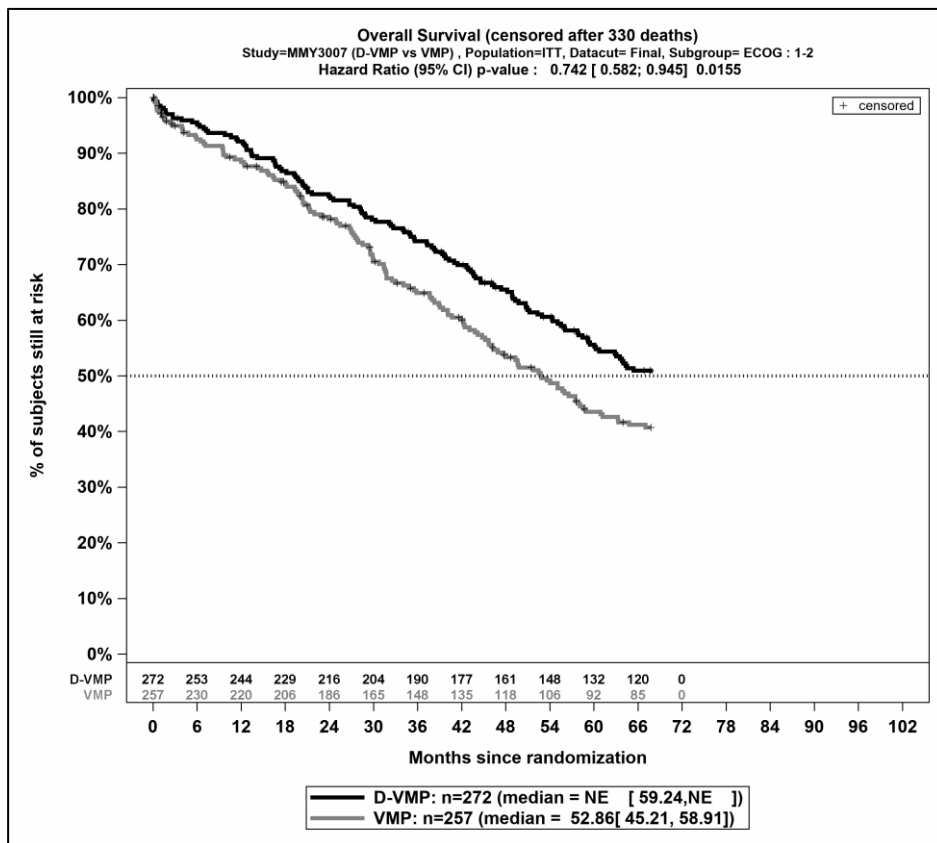
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben* der Studie ALCYONE für die ITT-Population für die Sensitivitätsanalyse befinden sich in Abbildung 4-216 und Abbildung 4-217.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, ITT-Population; Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline*, Kategorie 0, Sensitivitätsanalyse, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, ITT-Population; Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline*, Kategorie *1-2*, Sensitivitätsanalyse, Studie *ALCYONE*

Subgruppenanalyse zu Morbidität – Progressionsfreies Überleben (PFS)

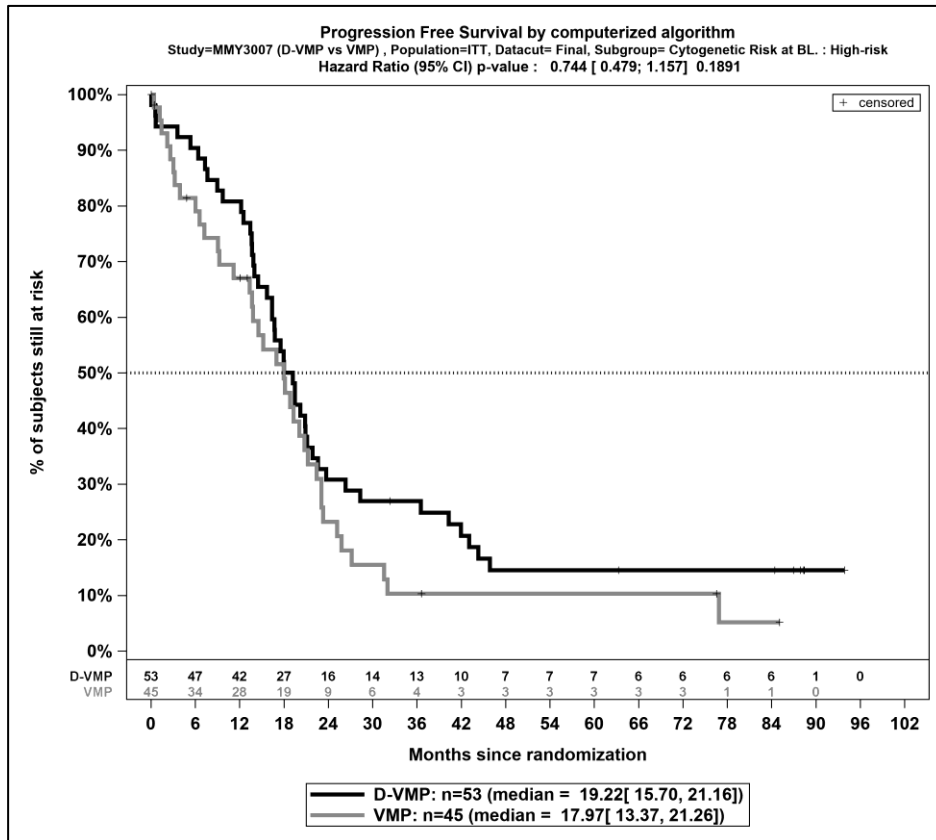
Tabelle 4-152: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Progressionsfreies Überleben*, Studie *ALCYONE*

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: $p=0,0169$						
Hochrisiko	44/53 (83,0%)	19,22 [15,70; 21,16]	37/45 (82,2%)	17,97 [13,37; 21,26]	0,74 [0,48; 1,16] $p=0,1891$	0,1875
Standardrisiko	169/261 (64,8%)	47,41 [36,11; 52,50]	210/257 (81,7%)	18,96 [16,82; 20,37]	0,37 [0,30; 0,46] $p < 0,0001$	$< 0,0001$

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
<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-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test. Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>						

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0169. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,74 [0,48; 1,16]; p=0,1891). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,37 [0,30; 0,46]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

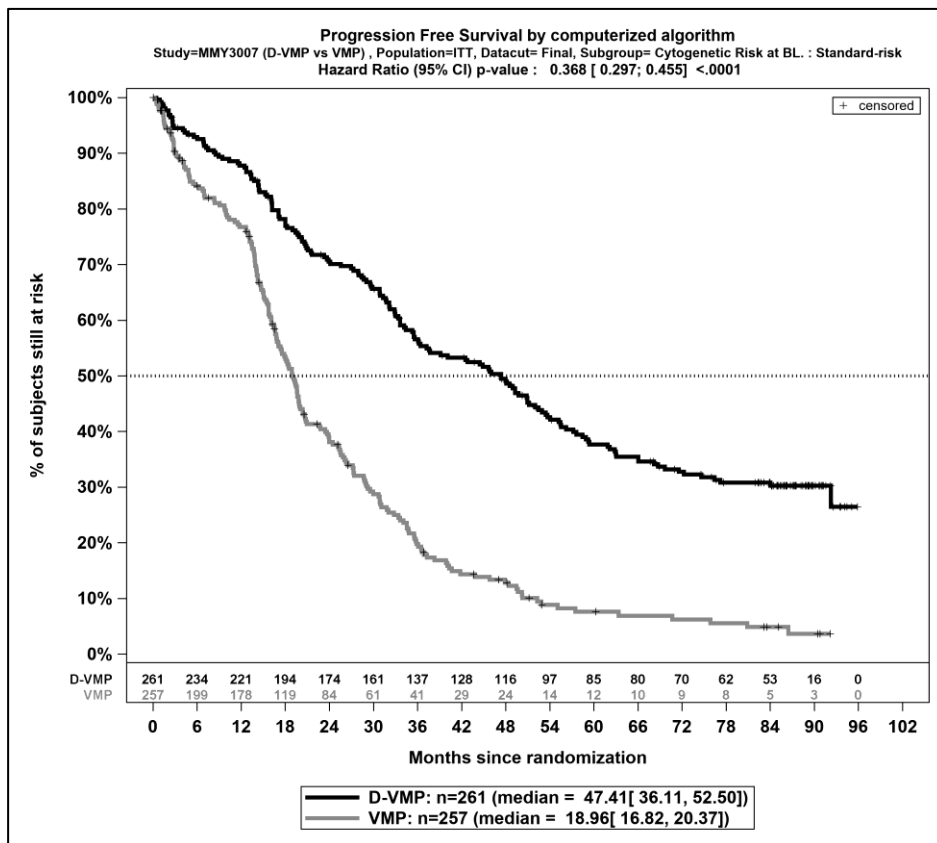
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* der Studie ALCYONE für die ITT-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-220 und Abbildung 4-221.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben*, ITT-Population; Subgruppe *Zytogenetisches Risiko zu Baseline*, Kategorie *Hochrisiko*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben*, ITT-Population; Subgruppe *Zytogenetisches Risiko zu Baseline*, Kategorie *Standardrisiko*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

Subgruppenanalyse zu Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression

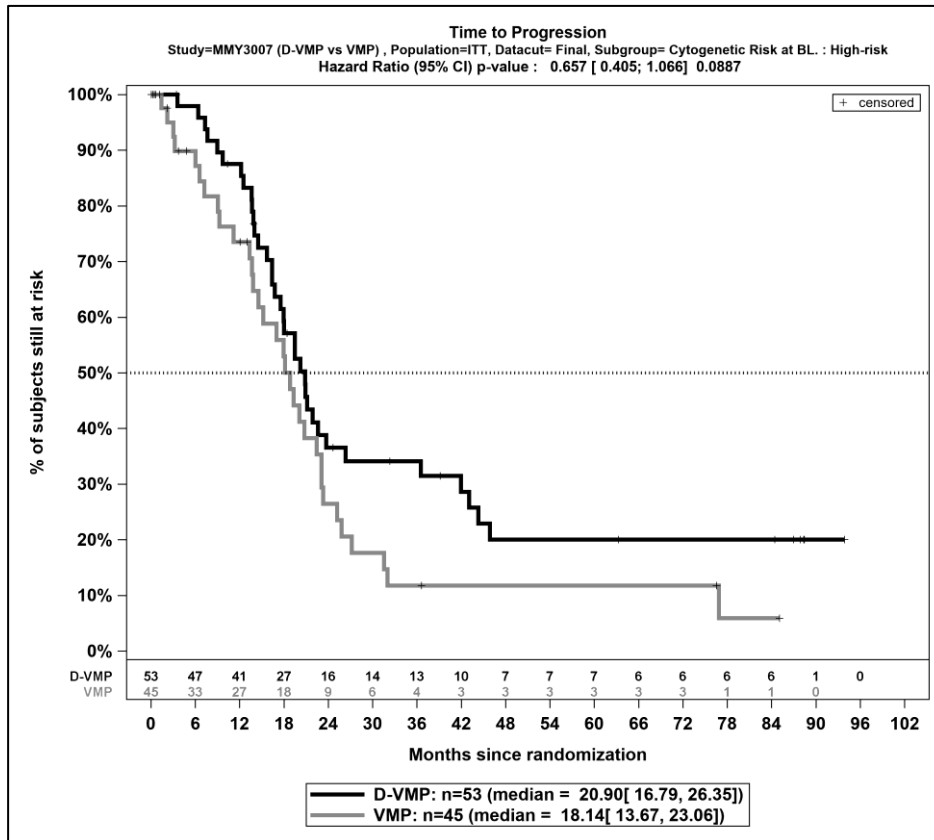
Tabelle 4-153: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression*, Studie ALCYONE

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zur Progression, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,0274						
Hochrisiko	35/53 (66,0%)	20,89 [16,79; 26,35]	32/45 (71,1%)	18,14 [13,67; 23,06]	0,66 [0,40; 1,07] p=0,0887	0,0865
Standardrisiko	134/261 (51,3%)	53,45 [45,67; 66,07]	185/257 (72,0%)	19,65 [17,91; 22,80]	0,32 [0,26; 0,41] p<0,0001	<0,0001

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
<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-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>						

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur Progression* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0274. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,41; 1,07]; p=0,0887). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,32 [0,26; 0,41]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

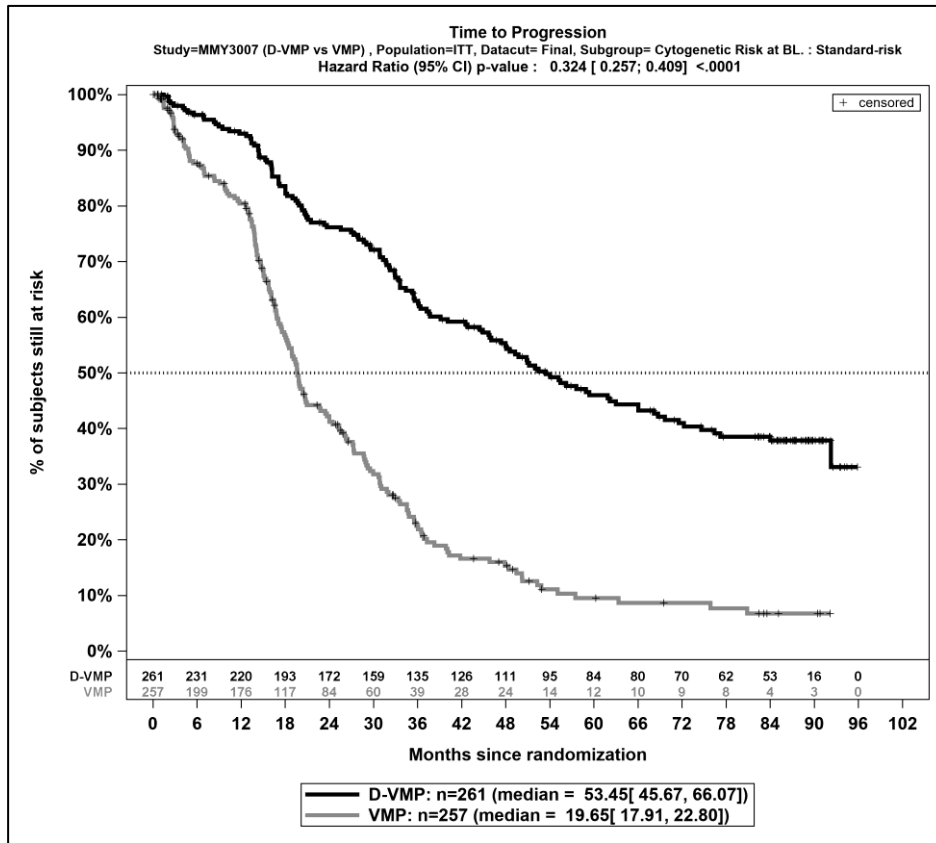
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* der Studie ALCYONE für die ITT-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-222 und Abbildung 4-223.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression*, ITT-Population; Subgruppe *Zytogenetisches Risiko zu Baseline*, Kategorie *Hochrisiko*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression*, ITT-Population; Subgruppe *Zytogenetisches Risiko zu Baseline*, Kategorie *Standardrisiko*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

Subgruppenanalyse zu Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen

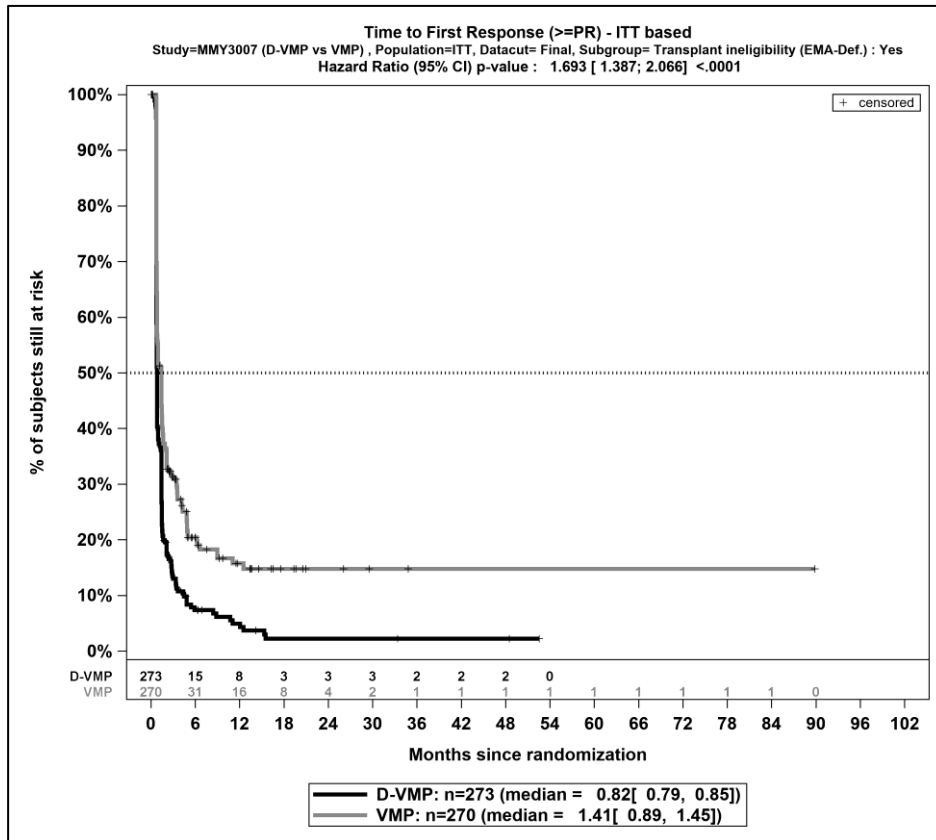
Tabelle 4-154: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen*, Studie ALCYONE

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zum ersten Ansprechen (ITT), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: $p=0,0412$						
EMA-Population	245/273 (89,7%)	0,82 [0,79; 0,85]	201/270 (74,4%)	1,41 [0,89; 1,45]	1,69 [1,39; 2,07] $p < 0,0001$	$< 0,0001$
Nicht EMA-Population	73/77 (94,8%)	0,82 [0,76; 0,82]	62/86 (72,1%)	1,74 [1,41; 2,37]	3,15 [2,15; 4,60] $p < 0,0001$	$< 0,0001$

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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-VMP an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test.</p> <p>e: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin ≤ULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin ≤1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin≤3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN).</p> <p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>						

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* in der Analyse der Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0412. In der Kategorie *EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,69 [1,39; 2,07]; p<0,0001). In der Kategorie *Nicht EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,15 [2,15; 4,60]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

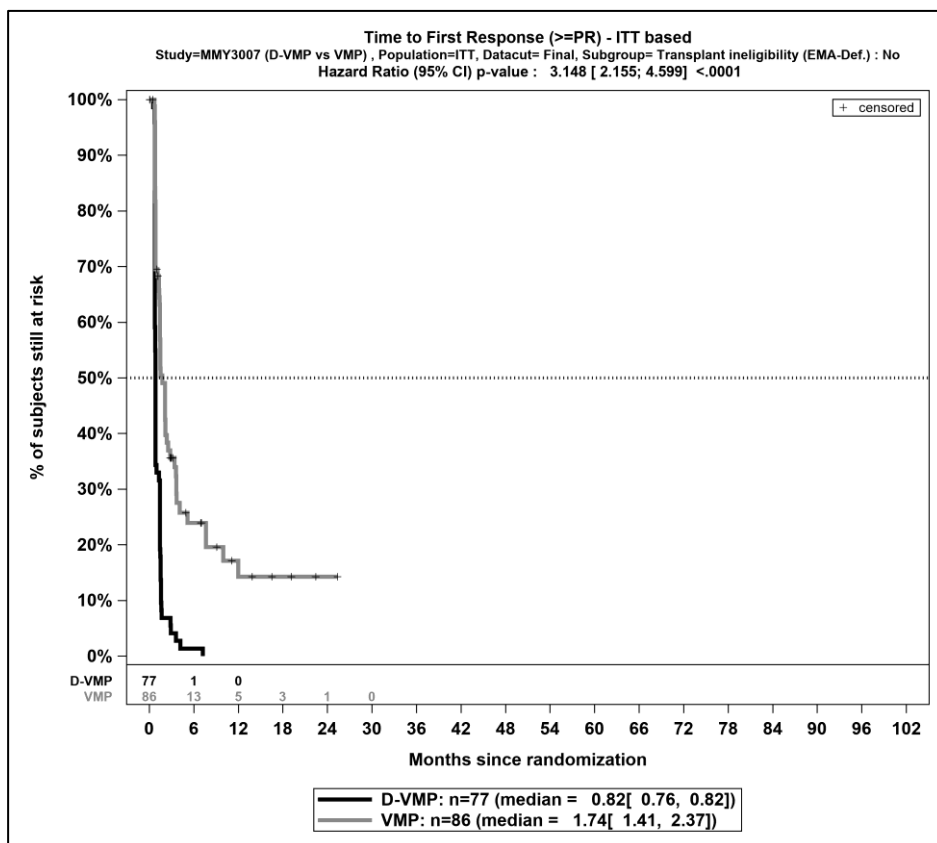
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* der Studie ALCYONE für die ITT-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-224 und Abbildung 4-225.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen*, ITT-Population; Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *EMA-Population*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen*, ITT-Population; Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *Nicht EMA-Population*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

Subgruppenanalyse zu Morbidität – Dauer des Ansprechens

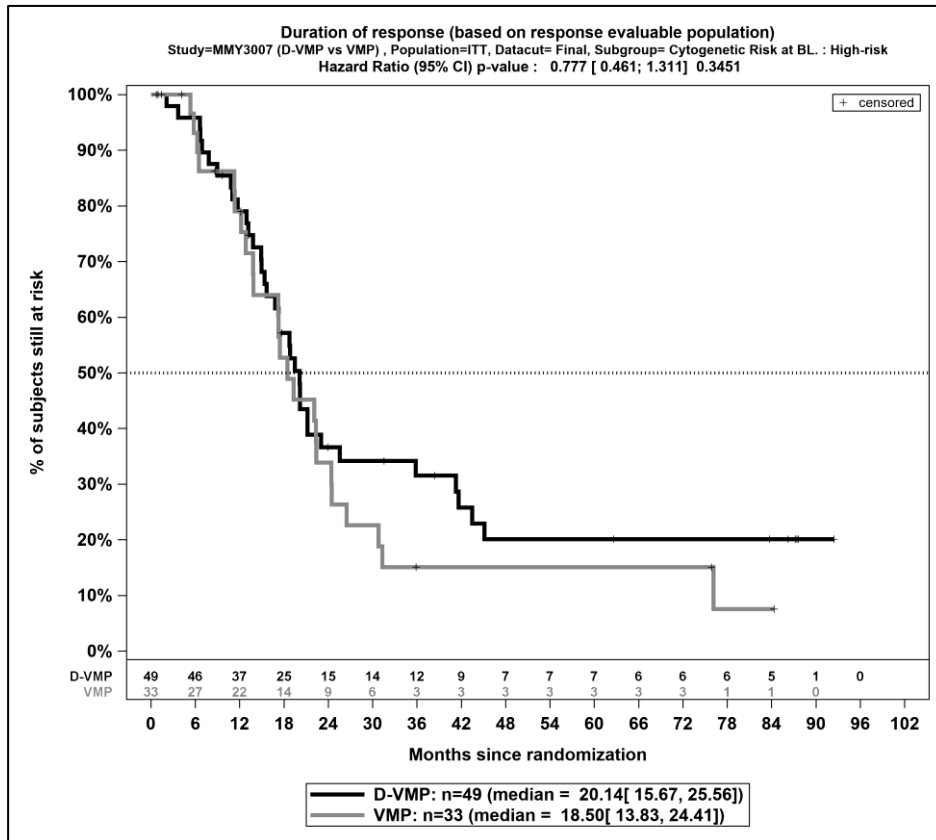
Tabelle 4-155: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Dauer des Ansprechens*, Studie ALCYONE

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Dauer des Ansprechens \geqPR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: $p=0,0238$						
Hochrisiko	35/49 (71,4%)	20,14 [15,67; 25,56]	24/33 (72,7%)	18,50 [13,83; 24,41]	0,78 [0,46; 1,31] $p=0,3451$	0,3439
Standardrisiko	125/238 (52,5%)	53,81 [45,31; 68,30]	140/184 (76,1%)	22,73 [18,59; 26,71]	0,36 [0,28; 0,46] $p < 0,0001$	$< 0,0001$

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Population mit bewertbarem Ansprechen \geqPR. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP 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-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>						

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens \geq PR (Population mit bewertbarem Ansprechen)* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0238. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,78 [0,46; 1,31]; p=0,3451). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,36 [0,28; 0,46]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

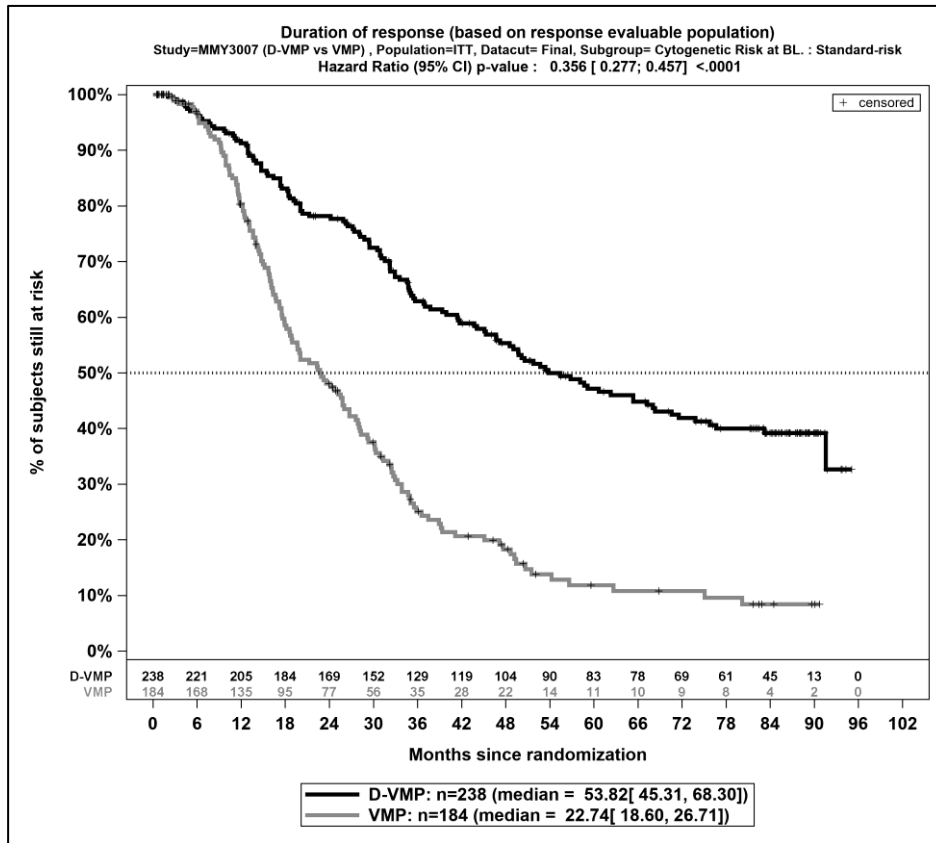
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens \geq PR* der Studie ALCYONE für die ITT-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-226 und Abbildung 4-227.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens $\geq PR$* , ITT-Population; Subgruppe *Zytogenetisches Risiko zu Baseline*, Kategorie *Hochrisiko*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens ≥PR*, ITT-Population; Subgruppe *Zytogenetisches Risiko zu Baseline*, Kategorie *Standardrisiko*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

Subgruppenanalyse zu Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

Tabelle 4-156: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, Studie ALCYONE

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,0283						
IgG	90/207 (43,5%)	78,32 [47,93; NA]	165/218 (75,7%)	25,27 [21,36; 28,55]	0,33 [0,25; 0,42] p<0,0001	<0,0001
nicht-IgG	46/82 (56,1%)	44,65 [33,28; 74,84]	57/83 (68,7%)	26,58 [21,82; 34,40]	0,54 [0,36; 0,80] p=0,0021	0,0018
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0085						

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Europa	137/289 (47,4%)	59,17 [44,75; 88,44]	211/295 (71,5%)	27,43 [24,18; 30,23]	0,43 [0,35; 0,54] p<0,0001	<0,0001
andere	23/61 (37,7%)	NA [43,83; NA]	47/61 (77,0%)	21,36 [15,15; 25,86]	0,20 [0,12; 0,34] p<0,0001	<0,0001

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.

d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test.

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

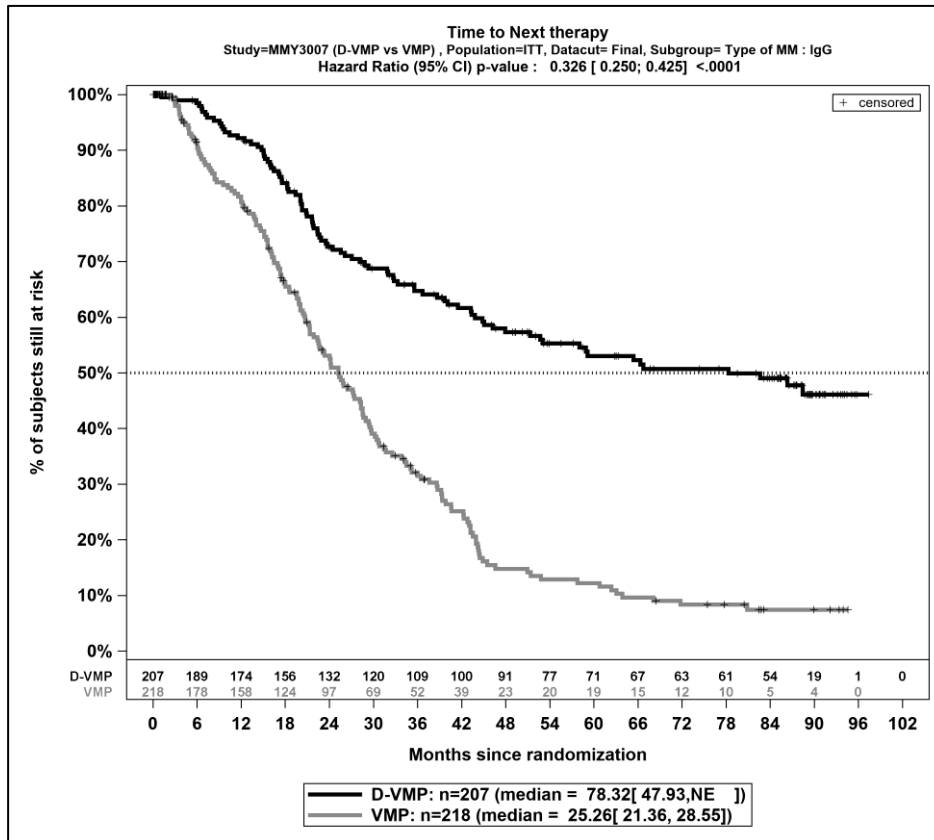
Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* in der Analyse der Subgruppe *Myelom-Typ* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0283. In der Kategorie *IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,33 [0,25; 0,42]; p<0,0001). In der Kategorie *nicht-IgG* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,54 [0,36; 0,80]; p=0,0021). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0085. In der Kategorie *Europa* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,43 [0,35; 0,54]; p<0,0001). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,20 [0,12; 0,34]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

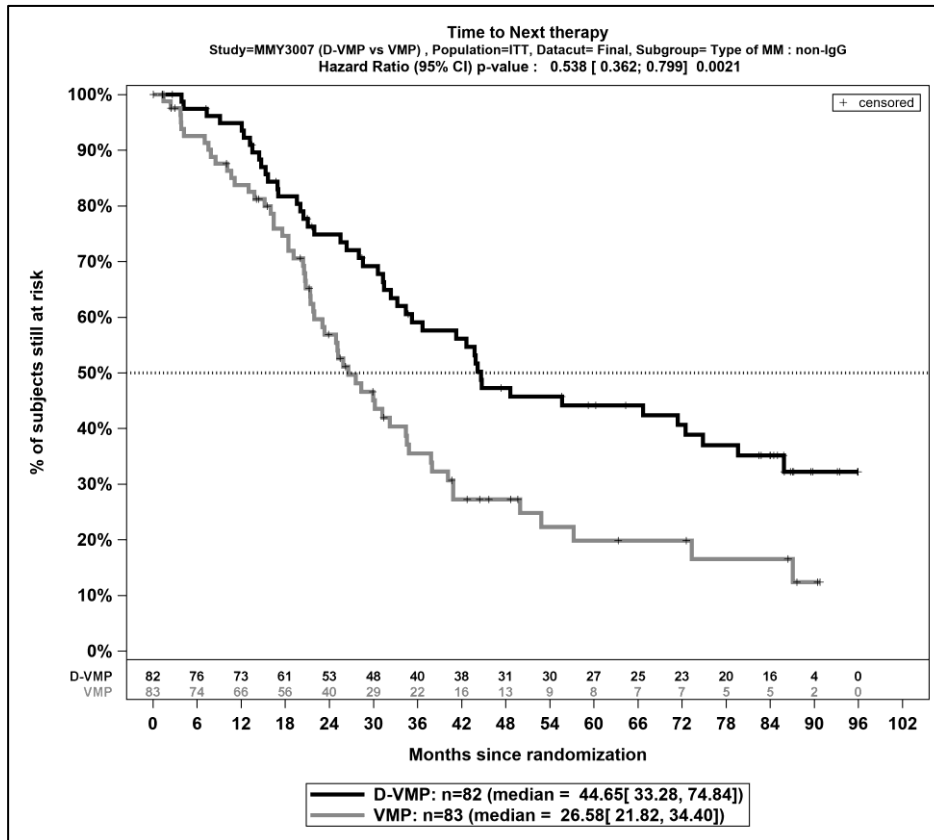
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* der Studie ALCYONE für die ITT-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-228 bis Abbildung 4-231.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

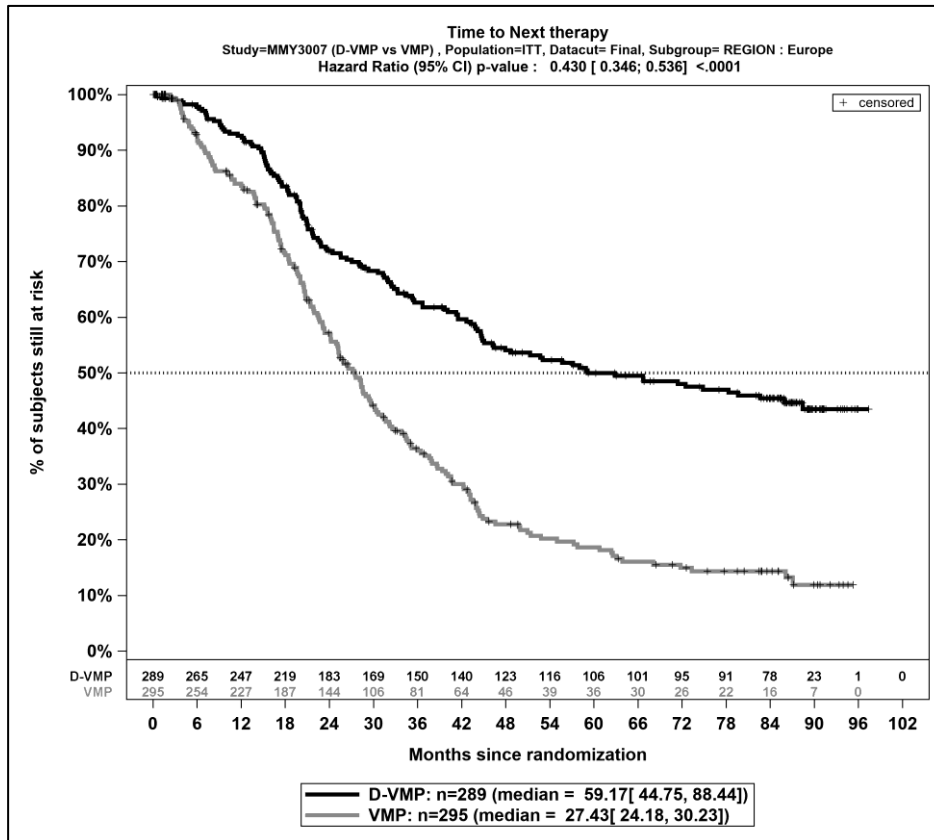
Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, ITT-Population; Subgruppe *Myelom-Typ*, Kategorie *IgG*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

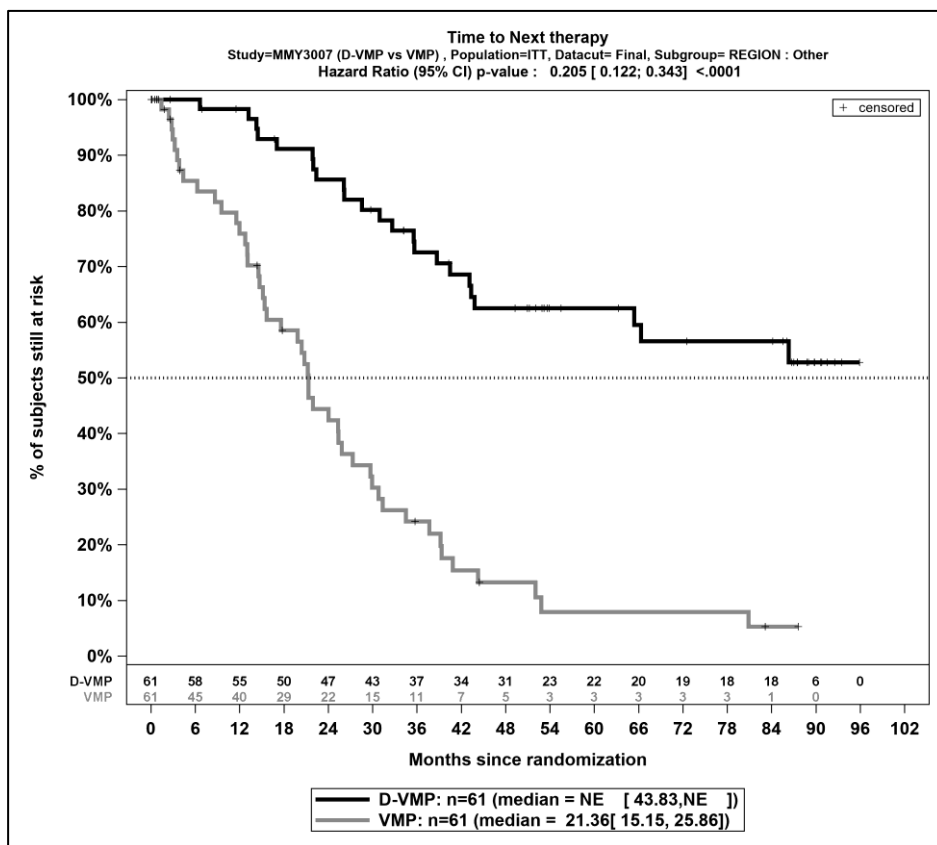
Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, ITT-Population; Subgruppe *Myelom-Typ*, Kategorie *nicht-IgG*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* ITT-Population; Subgruppe *Region*, Kategorie *Europa*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, ITT-Population; Subgruppe *Region*, Kategorie *andere*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

Studie OCTANS

Subgruppenanalyse zu Mortalität – Gesamtüberleben

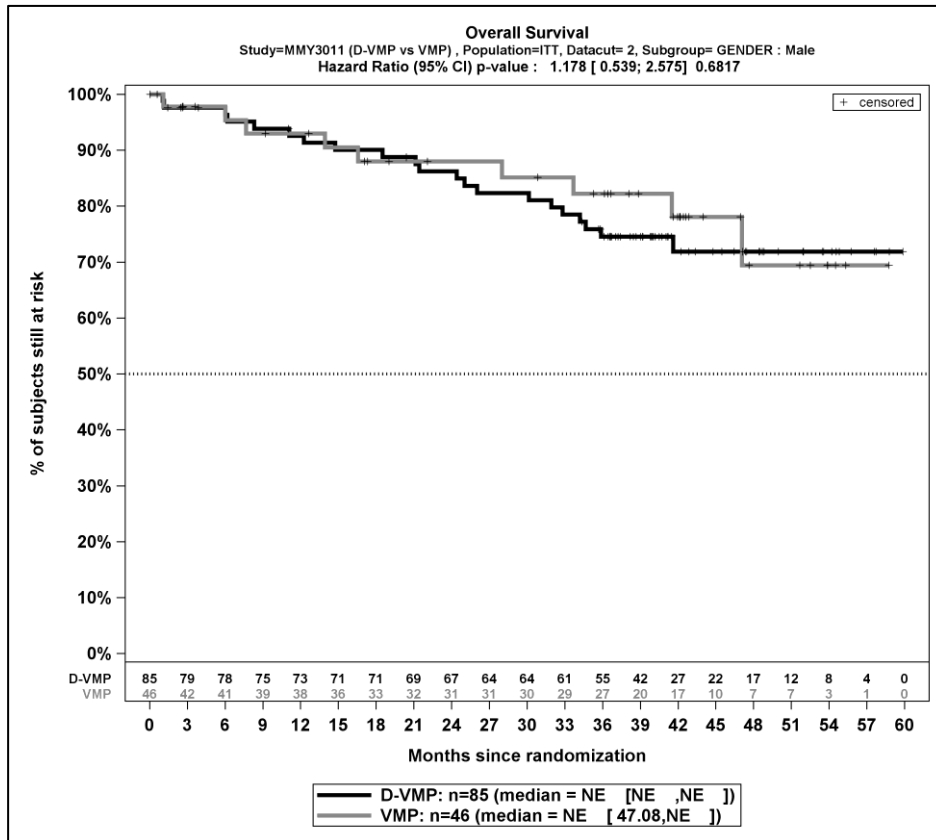
Tabelle 4 -4-157: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Gesamtüberleben*, Studie OCTANS

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Gesamtüberleben, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0083						
männlich	21/85 (24,7%)	NA [NA; NA]	9/46 (19,6%)	NA [47,08; NA]	1,18 [0,54; 2,58] p=0,6817	0,6813
weiblich	12/61 (19,7%)	54,67 [54,67; NA]	14/28 (50,0%)	36,11 [29,31; NA]	0,23 [0,10; 0,51] p=0,0003	<0,0001

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
<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-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).</p>						

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamtüberleben* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0083. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,18 [0,54; 2,58]; p=0,6817). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,23 [0,10; 0,51]; p=0,0003). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

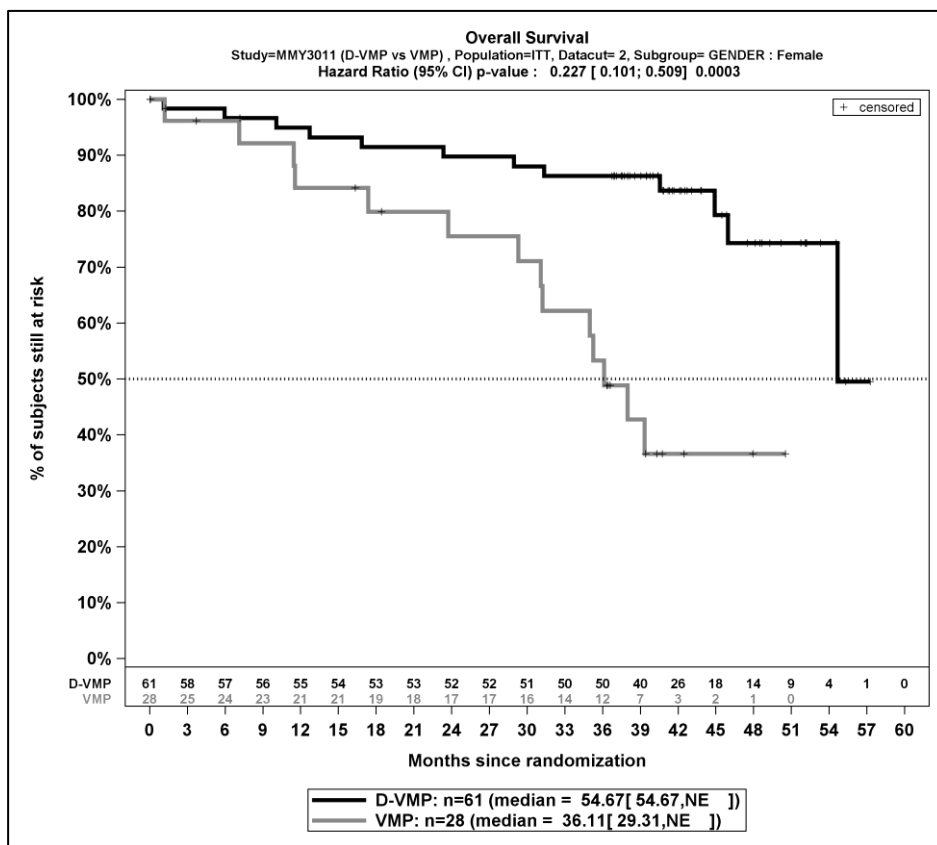
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben* der Studie OCTANS für die ITT-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-232 und Abbildung 4-233.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, ITT-Population; Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, ITT-Population; Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

Subgruppenanalyse zu Morbidität – Ansprechen

Tabelle 4-158: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Ansprechrates*, Studie OCTANS

Subgruppe	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
ORR (≥PR), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: $p=0,0228$					
ECOG-PS 0	49/50 (98,0%)	16/21 (76,2%)	15,31 [1,66; 140,98] $p=0,0028$	1,29 [1,01; 1,64] $p=0,0418$	21,80% [3,20%; 40,40%] $p=0,0217$
ECOG-PS ≥1	83/96 (86,5%)	44/53 (83,0%)	1,31 [0,52; 3,29] $p=0,5723$	1,04 [0,90; 1,20] $p=0,5838$	3,40% [-8,80%; 15,60%] $p=0,5808$
≥CR, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: $p=0,0243$					

Subgruppe	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
normal	63/129 (48,8%)	10/64 (15,6%)	5,16 [2,42; 11,00] p<0,0001	3,13 [1,72; 5,67] p=0,0002	33,20% [20,80%; 45,60%] p<0,0001
beeinträchtigt ^c	5/17 (29,4%)	4/10 (40,0%)	0,63 [0,12; 3,22] p=0,5802	0,73 [0,26; 2,12] p=0,5688	-10,60% [-47,90%; 26,70%] p=0,5779
sCR, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,0017					
normal	50/129 (38,8%)	3/64 (4,7%)	12,87 [3,83; 43,24] p<0,0001	8,27 [2,68; 25,49] p=0,0002	34,10% [24,20%; 43,90%] p<0,0001
beeinträchtigt ^c	2/17 (11,8%)	3/10 (30,0%)	0,31 [0,04; 2,30] p=0,2477	0,39 [0,08; 1,96] p=0,2544	-18,20% [-50,50%; 14,00%] p=0,2680
<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.</p> <p>c: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin ≤ULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin ≤1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin≤3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN).</p> <p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).</p>					

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *ORR* ($\geq PR$) in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0228. In der Kategorie *ECOG-PS 0* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=15,31 [1,66; 140,98]; p=0,0028). In der Kategorie *ECOG-PS ≥ 1* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,31 [0,52; 3,29]; p=0,5723). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt $\geq CR$ in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktionsstatus* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0243. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=5,16 [2,42; 11,00]; p<0,0001). In der Kategorie *beeinträchtigt* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,63 [0,12; 3,22]; p=0,5802). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *sCR* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktionsstatus* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0017. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=12,87 [3,83; 43,24]; p<0,0001). In der Kategorie *beeinträchtigt* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,31 [0,04; 2,30]; p=0,2477). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Subgruppenanalyse zu Morbidität - Zeit bis zum Ansprechen

Tabelle 4-159: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen*, Studie OCTANS

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zum Ansprechen ≥VGPR (ITT), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0477						
<75 Jahre	98/123 (79,7%)	2,89 [2,33; 3,48]	28/64 (43,8%)	13,63 [4,70; NA]	2,41 [1,57; 3,69] p<0,0001	<0,0001
≥75 Jahre	19/23 (82,6%)	2,86 [2,14; 5,55]	7/10 (70,0%)	2,15 [0,76; 5,58]	0,87 [0,36; 2,11] p=0,7635	0,7634
Zeit bis zum Ansprechen ≥VGPR (ITT), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,0478						
normal	105/129 (81,4%)	2,86 [2,20; 3,48]	29/64 (45,3%)	12,48 [4,34; NA]	2,50 [1,65; 3,80] p<0,0001	<0,0001
beeinträchtigt ^e	12/17 (70,6%)	3,12 [1,48; 7,59]	6/10 (60,0%)	1,51 [0,69; NA]	0,95 [0,35; 2,59] p=0,9153	0,9152
Zeit bis zum Ansprechen ≥VGPR (ITT), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0498						
I	30/37 (81,1%)	3,12 [2,79; 7,06]	12/19 (63,2%)	4,34 [0,85; NA]	1,04 [0,53; 2,05] p=0,9026	0,9018
II	57/68 (83,8%)	2,83 [2,14; 3,38]	14/32 (43,8%)	12,48 [2,83; NA]	3,30 [1,80; 6,03] p=0,0001	<0,0001
III	30/41 (73,2%)	2,40 [2,14; 4,83]	9/23 (39,1%)	NA [2,76; NA]	2,66 [1,25; 5,64] p=0,0110	0,0084
Zeit bis zum Ansprechen ≥CR (ITT), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,0259						
normal	63/129 (48,8%)	11,11 [9,10; NA]	10/64 (15,6%)	NA [NA; NA]	3,25 [1,67; 6,34] p=0,0006	0,0003
beeinträchtigt ^e	5/17 (29,4%)	NA [4,24; NA]	4/10 (40,0%)	11,60 [3,45; NA]	0,65 [0,17; 2,48] p=0,5305	0,5276

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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-VMP an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>e: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin ≤ULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin ≤1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin≤3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN).</p> <p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).</p>						

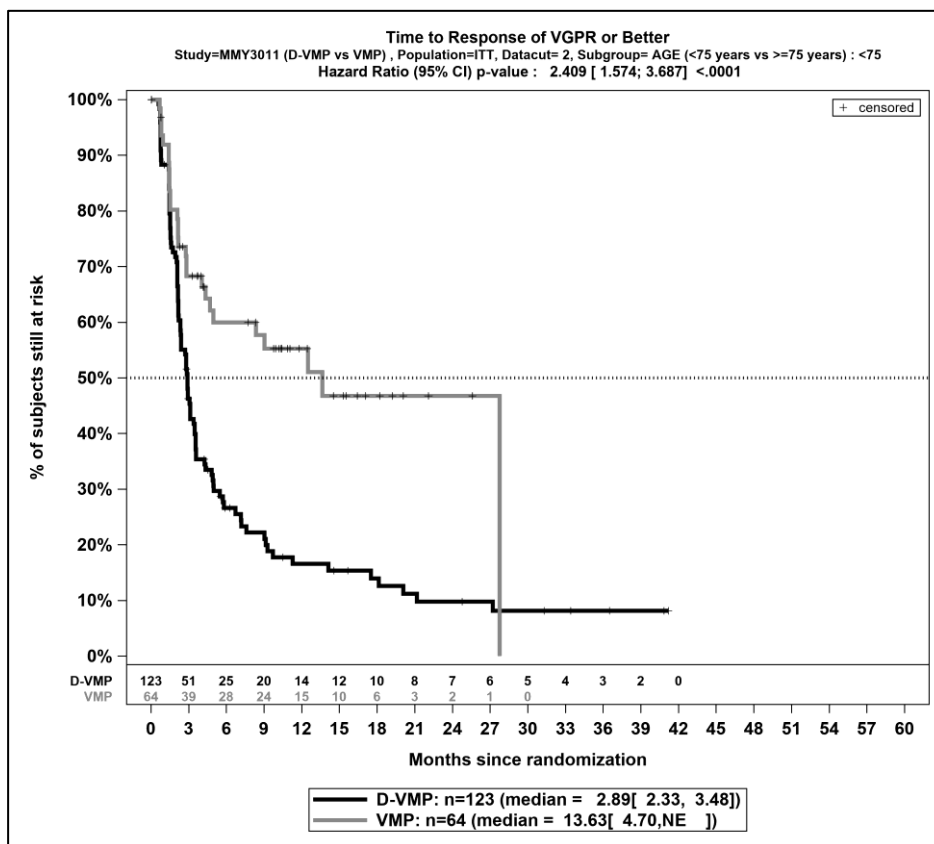
Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen ≥VGPR (ITT)* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0477. In der Kategorie *<75 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,41 [1,57; 3,69]; p<0,0001). In der Kategorie *≥75 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,36; 2,11]; p=0,7635). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen ≥VGPR (ITT)* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktionsstatus* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0478. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,50 [1,65; 3,80]; p<0,0001). In der Kategorie *beeinträchtigt* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,95 [0,35; 2,59]; p=0,9153). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen ≥VGPR (ITT)* in der Analyse der Subgruppe *ISS-Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0498. In der Kategorie *I* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,04 [0,53; 2,05]; p=0,9026). In der Kategorie *II* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,30 [1,80; 6,03]; p=0,0001). In der Kategorie *III* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,66 [1,25; 5,64]; p=0,0110). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* $\geq CR$ (ITT) in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktionsstatus* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0259. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,25 [1,67; 6,34]; p=0,0006). In der Kategorie *beeinträchtigt* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,65 [0,17; 2,48]; p=0,5305). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

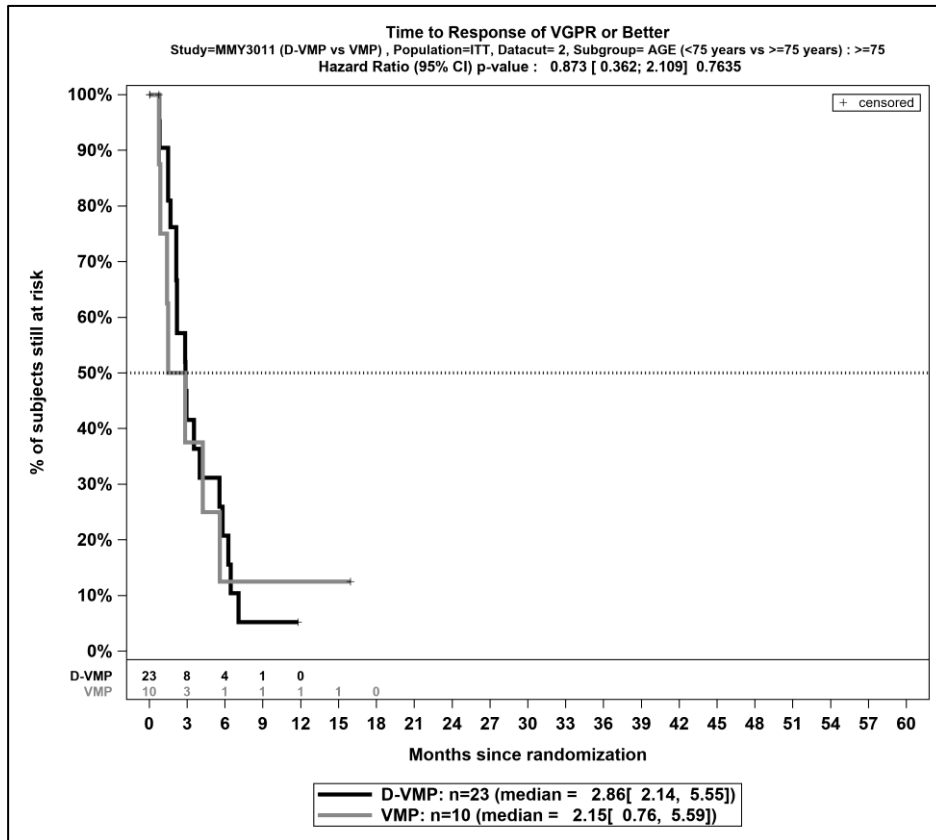
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* der Studie OCTANS für die ITT-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-234 bis Abbildung 4-242.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

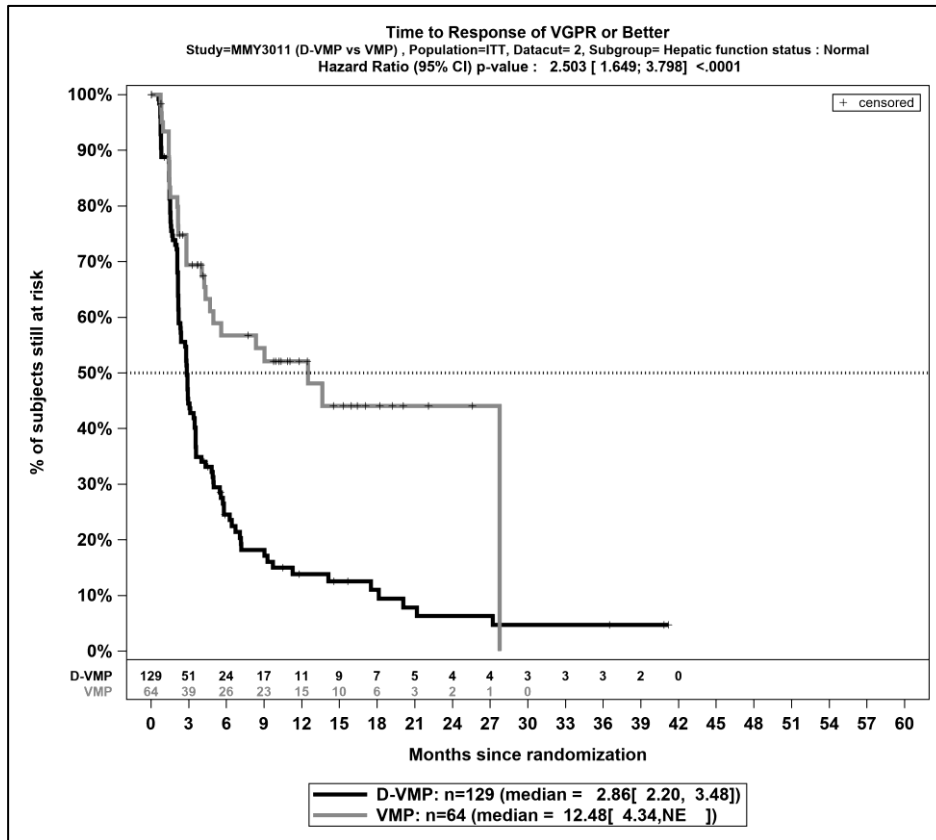
Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* $\geq VGPR$, ITT-Population; Subgruppe *Alter*, Kategorie *<75 Jahre*, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

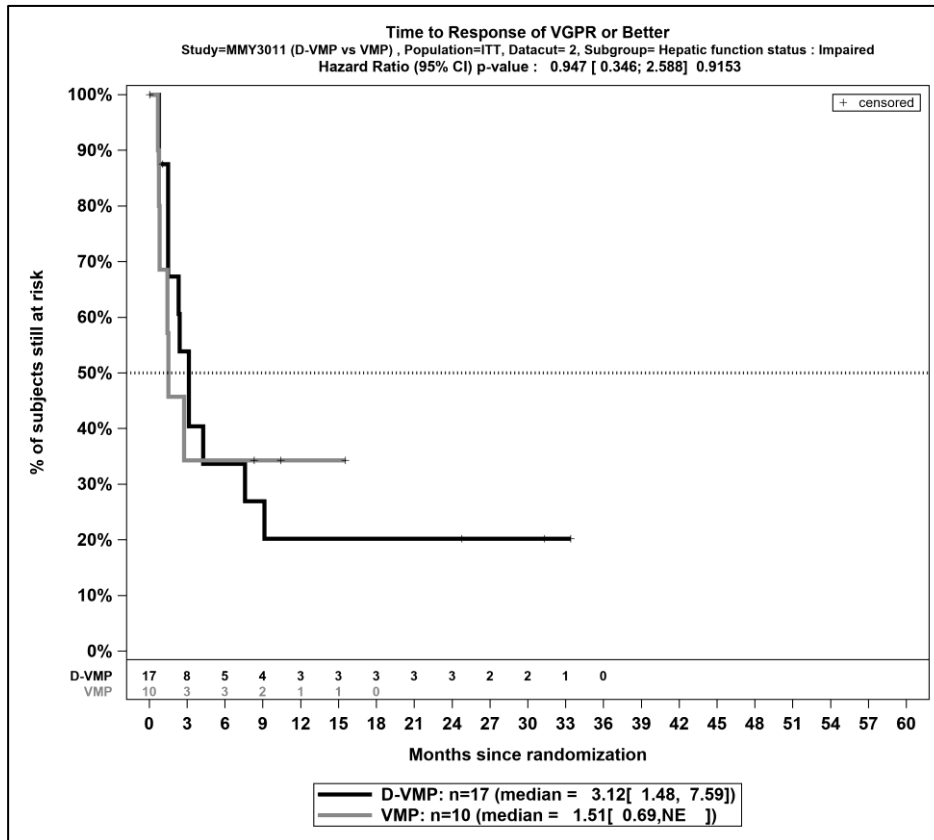
Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen \geq VGPR*, ITT-Population; Subgruppe *Alter*, Kategorie ≥ 75 Jahre, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

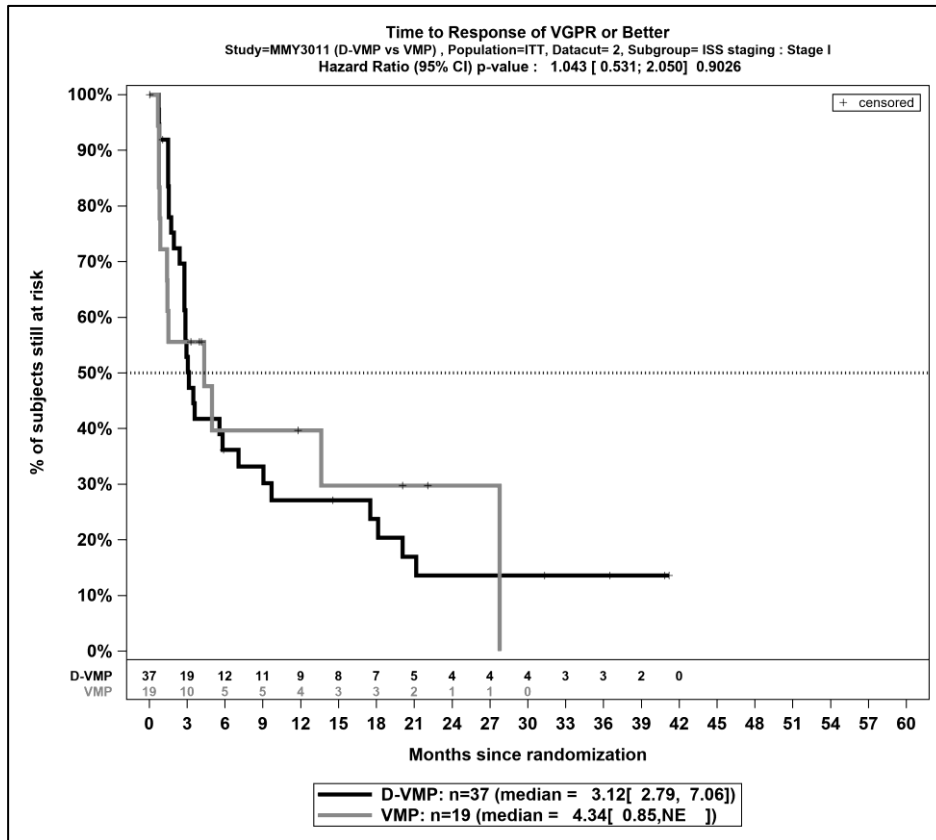
Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen ≥VGPR*, ITT-Population; Subgruppe *Leberfunktionsstatus*, Kategorie *normal*, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

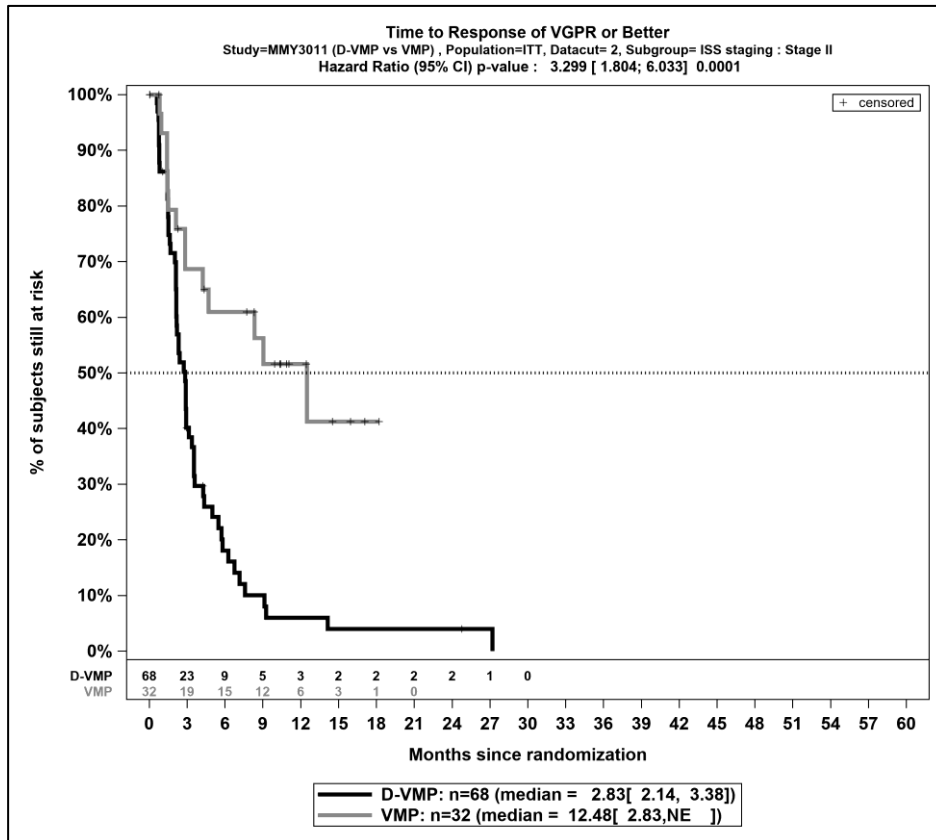
Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen \geq VGPR*, ITT-Population; Subgruppe *Leberfunktionsstatus*, Kategorie *beeinträchtigt*, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

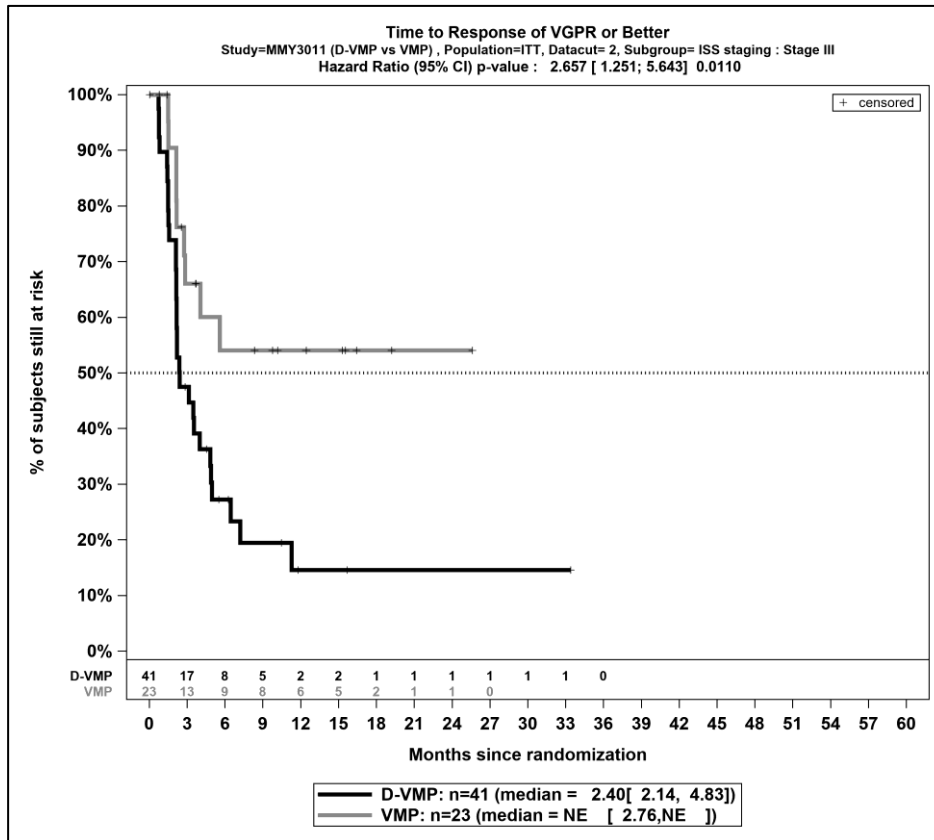
Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen \geq VGPR*, ITT-Population; Subgruppe *ISS-Stadium*, Kategorie *I*, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

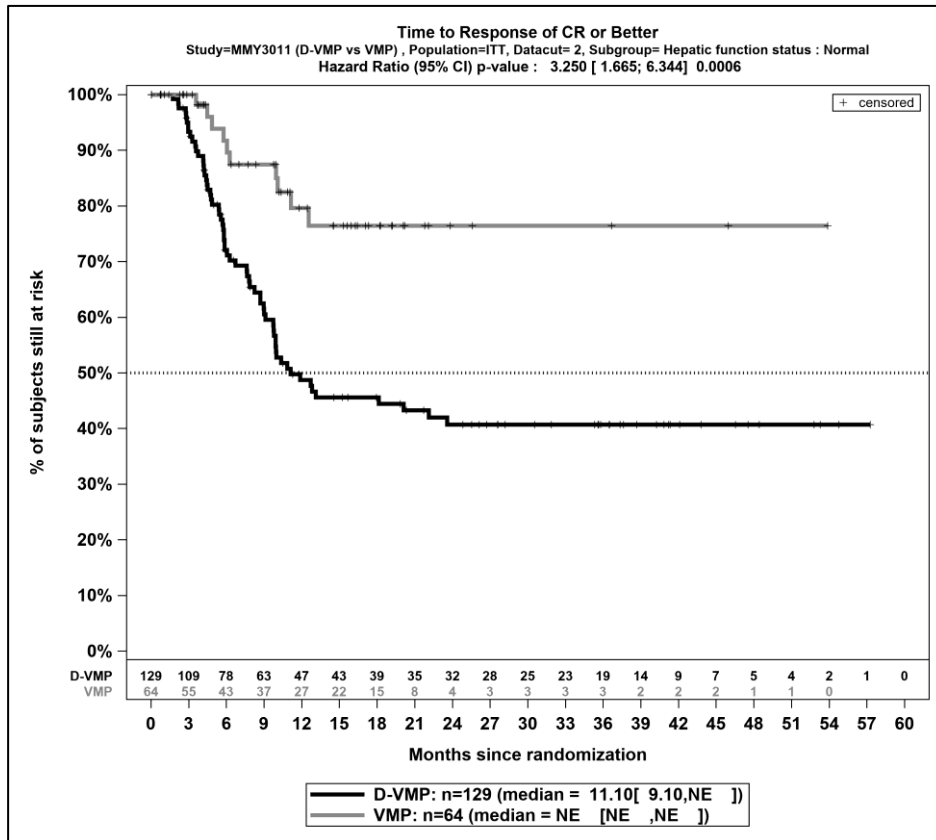
Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen ≥VGPR*, ITT-Population; Subgruppe *ISS-Stadium, Kategorie II*, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

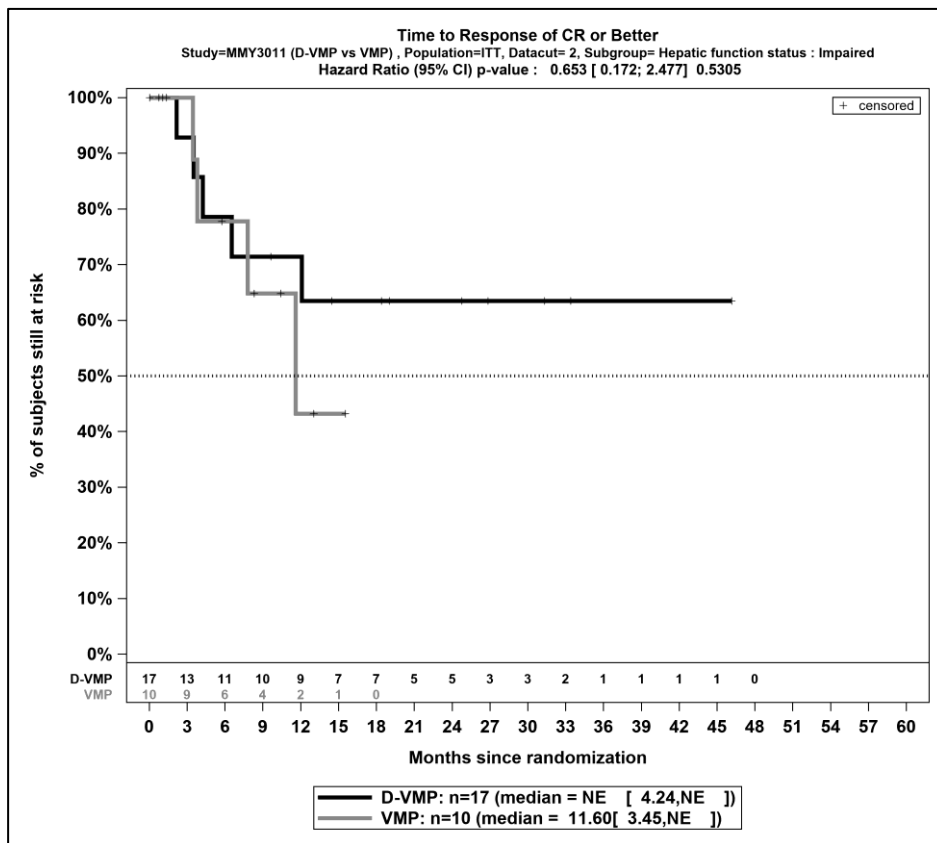
Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen \geq VGPR*, ITT-Population; Subgruppe *ISS-Stadium, Kategorie III*, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen \geq CR*, ITT-Population; Subgruppe *Leberfunktionsstatus*, Kategorie *normal*, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen \geq CR*, ITT-Population; Subgruppe *Leberfunktionsstatus*, Kategorie *beeinträchtigt*, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

Subgruppenanalyse zu Morbidität – Dauer des Ansprechens

Tabelle 4-160: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Dauer des Ansprechens*, Studie OCTANS

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Dauer des Ansprechens \geqPR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: $p=0,0173$						
normal	51/117 (43,6%)	42,35 [36,53; NA]	30/52 (57,7%)	18,33 [16,79; 21,19]	0,29 [0,18; 0,47] $p < 0,0001$	<0,0001
beeinträchtigt ^e	10/15 (66,7%)	24,05 [17,58; 30,62]	4/8 (50,0%)	23,52 [3,02; NA]	1,16 [0,36; 3,74] $p=0,8057$	0,8055

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Dauer des Ansprechens \geqVGPR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,0284						
normal	42/105 (40,0%)	40,97 [36,93; NA]	16/29 (55,2%)	20,50 [15,90; 24,44]	0,33 [0,18; 0,61] p=0,0003	0,0002
beeinträchtigt ^e	7/12 (58,3%)	19,12 [13,01; NA]	3/6 (50,0%)	23,52 [3,02; NA]	1,51 [0,38; 6,07] p=0,5571	0,5546

a: Analyse-Population: Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.

d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Alter (<75 Jahre vs. \geq 75 Jahre).

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

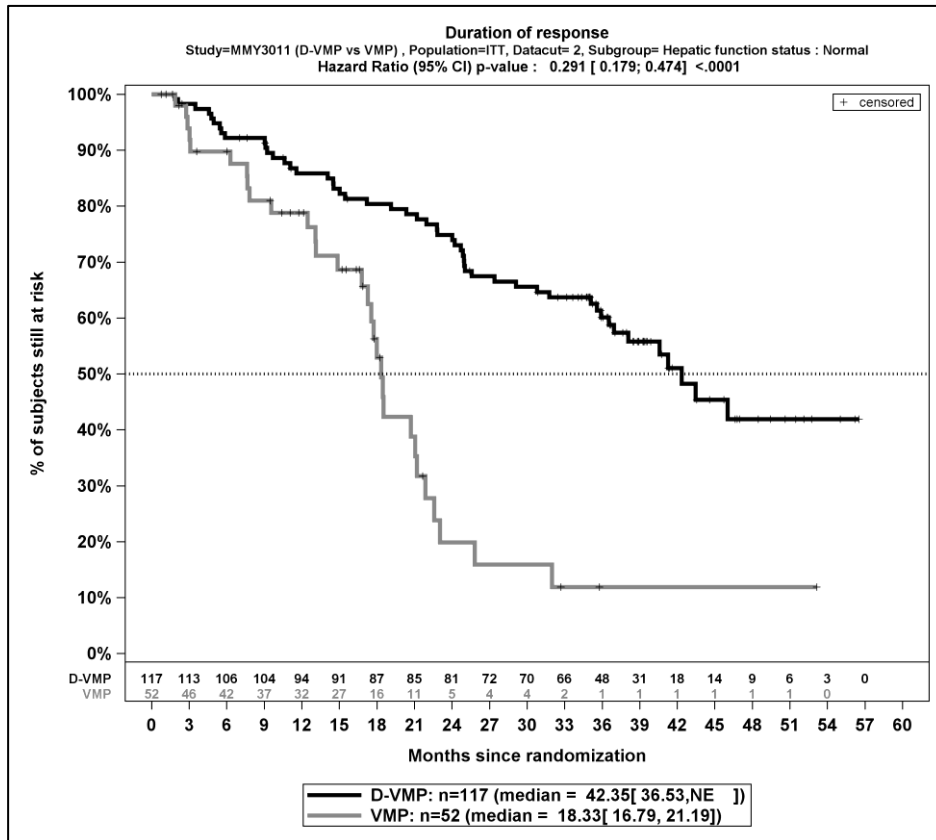
Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response).

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens \geq PR (Population mit bewertbarem Ansprechen)* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktionsstatus* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0173. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,29 [0,18; 0,47]; p<0,0001). In der Kategorie *beeinträchtigt* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,16 [0,36; 3,74]; p=0,8057). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens \geq VGPR (Population mit bewertbarem Ansprechen)* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktionsstatus* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0284. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,33 [0,18; 0,61]; p=0,0003). In der Kategorie *beeinträchtigt* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,51 [0,38; 6,07]; p=0,5571). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

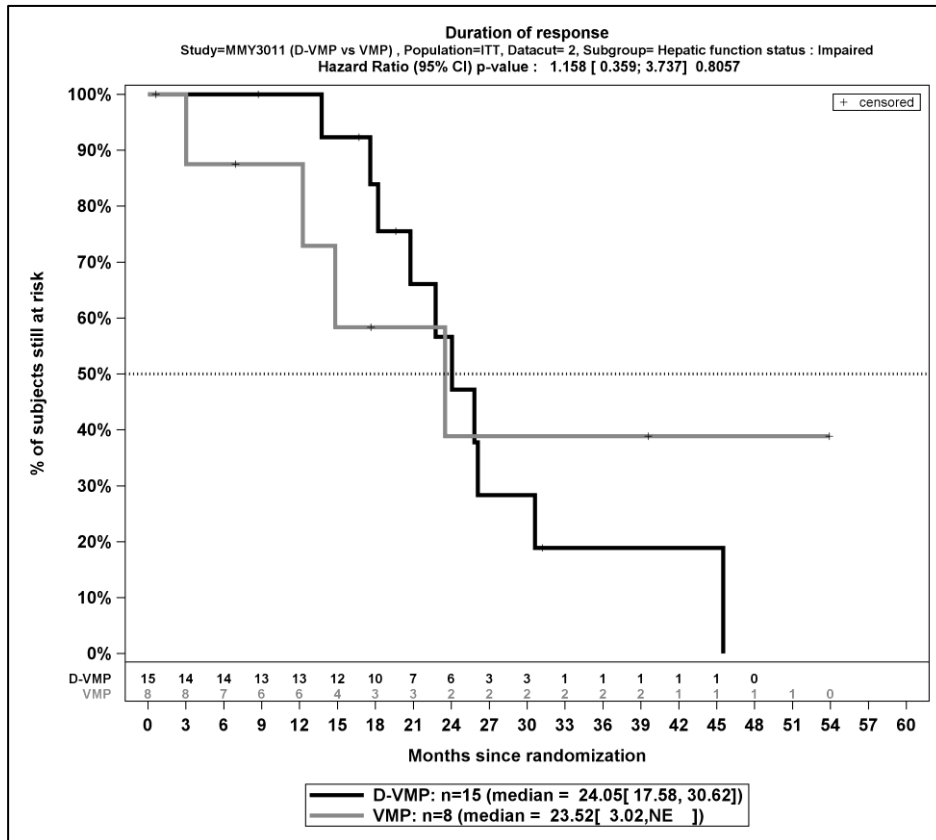
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* der Studie OCTANS für die ITT-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-243 bis Abbildung 4-245.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

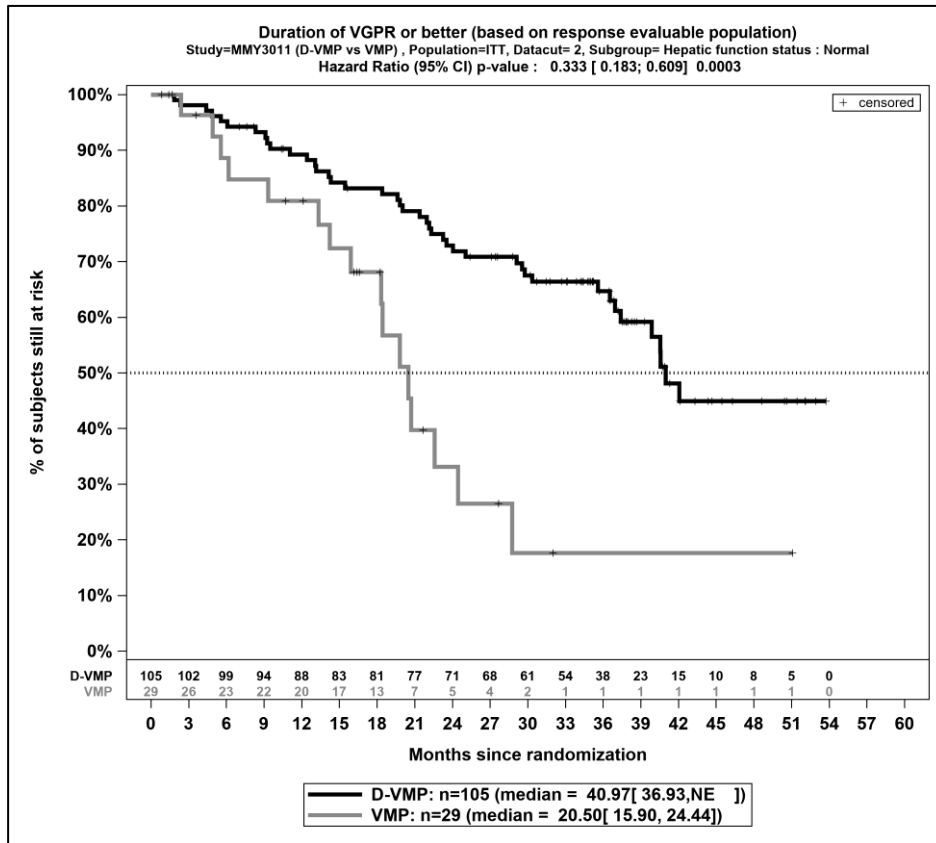
Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* $\geq PR$ (*Population mit bewertbarem Ansprechen*), ITT-Population; Subgruppe *Leberfunktionsstatus*, Kategorie *normal*, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens $\geq PR$* (Population mit bewertbarem Ansprechen), ITT-Population; Subgruppe *Leberfunktionsstatus*, Kategorie *beeinträchtigt*, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* \geq VGPR (*Population mit bewertbarem Ansprechen*), ITT-Population; Subgruppe *Leberfunktionsstatus*, Kategorie *normal*, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

Subgruppenanalyse zu Morbidität – MRD- Negativitätsrate

Tabelle 4-161: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *MRD-Negativitätsrate*, Studie OCTANS

Subgruppe	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10-5), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: $p=0,0079$					
normal	56/129 (43,4%)	5/64 (7,8%)	9,05 [3,41; 24,05] $p < 0,0001$	5,56 [2,34; 13,19] $p = 0,0001$	35,60% [24,80%; 46,40%] $p < 0,0001$
beeinträchtigt ^c	3/17 (17,6%)	3/10 (30,0%)	0,50 [0,08; 3,15] $p = 0,4644$	0,59 [0,15; 2,38] $p = 0,4565$	-12,40% [-46,00%; 21,30%] $p = 0,4724$

Subgruppe	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: Analyse-Population: ITT-Population.					
b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.					
c: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin ≤ULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin ≤1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin≤3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN).					
Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.					
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).					

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10-5)* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktionsstatus* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0079. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=9,05 [3,41; 24,05]; p<0,0001). In der Kategorie *beeinträchtigt* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,50 [0,08; 3,15]; p=0,4644). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Subgruppenanalyse zu Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

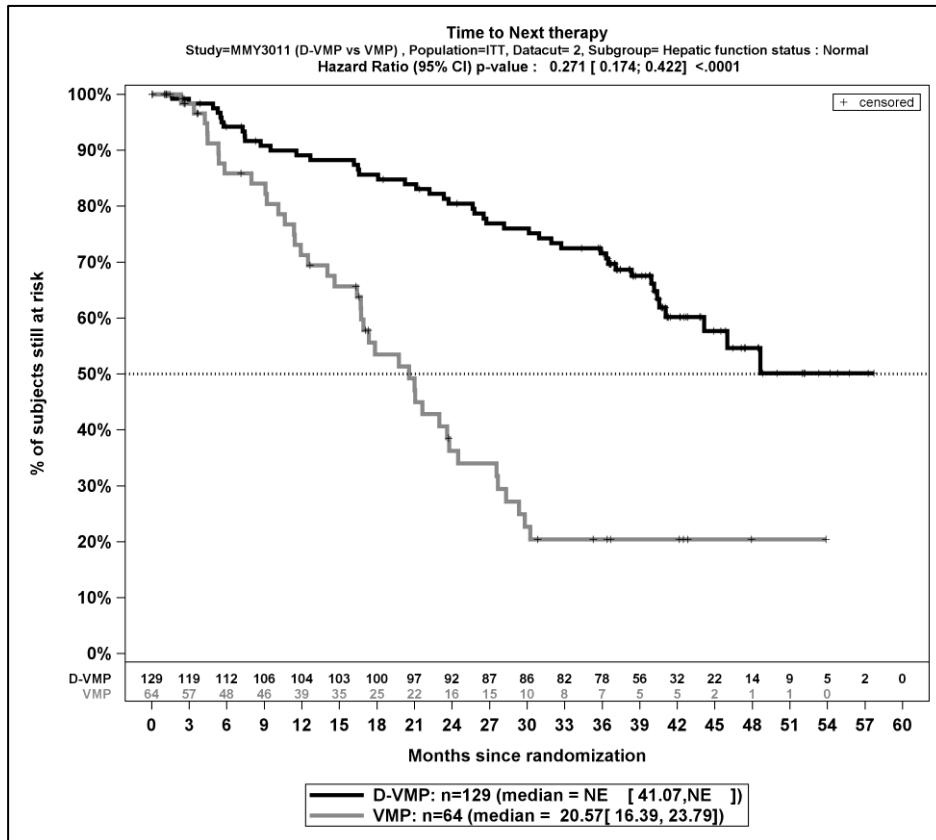
Tabelle 4-162: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, Studie OCTANS

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,0475						
normal	45/129 (34,9%)	NA [41,07; NA]	40/64 (62,5%)	20,57 [16,39; 23,79]	0,27 [0,17; 0,42] p<0,0001	<0,0001
beeinträchtigt ^e	12/17 (70,6%)	28,12 [19,09; 38,08]	6/10 (60,0%)	16,89 [7,06; NA]	0,68 [0,25; 1,83] p=0,4443	0,4418

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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-VMP an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test.</p> <p>e: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin ≤ULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin ≤1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin≤3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN).</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).</p>						

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktionsstatus* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0475. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,27 [0,17; 0,42]; p<0,0001). In der Kategorie *beeinträchtigt* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,68 [0,25; 1,83]; p=0,4443). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

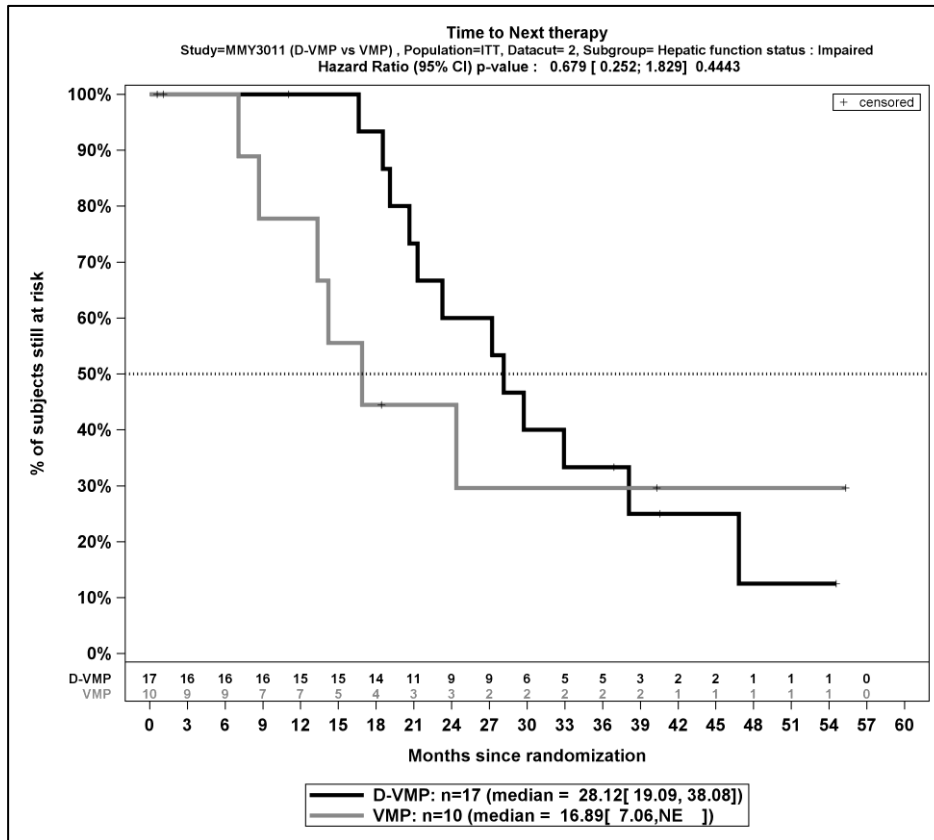
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* der Studie OCTANS für die ITT-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-246 und Abbildung 4-247.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, ITT-Population; Subgruppe *Leberfunktionsstatus*, Kategorie *normal*, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, ITT-Population; Subgruppe *Leberfunktionsstatus*, Kategorie *beeinträchtigt*, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen zu Morbidität (EQ-5D VAS)

Studie ALCYONE

Für diesen Endpunkt ergeben sich keine signifikanten Subgruppen mit $p < 0,05$ für die Studie ALCYONE.

Studie OCTANS

Für diesen Endpunkt ergeben sich keine signifikanten Subgruppen mit $p < 0,05$ für die Studie OCTANS.

4.3.1.3.2.2.3 Subgruppenanalysen zu Morbidität (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)**Studie ALCYONE**Tabelle 4-163: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung*, Studie ALCYONE

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schmerz erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: $p=0,0468$								
>60 ml/min	131/200 (65,5%)	3,55 [2,89; 5,75]	120/211 (56,9%)	5,78 [3,94; 6,93]	1,44 [0,97; 2,15] p=0,0733	1,15 [0,99; 1,34] p=0,0735	8,60% [-0,80%; 18,00%] p=0,0715	1,10 [0,85; 1,42] p=0,4687
\leq 60 ml/min	84/150 (56,0%)	5,58 [3,06; 6,96]	85/145 (58,6%)	3,12 [2,92; 5,58]	0,90 [0,57; 1,43] p=0,6497	0,95 [0,78; 1,16] p=0,6491	-2,60% [-13,90%; 8,70%] p=0,6490	0,74 [0,54; 1,01] p=0,0614
Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: $p=0,0091$								
I	12/69 (17,4%)	NA [NA; NA]	8/67 (11,9%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,59; 4,08] p=0,3713	1,46 [0,64; 3,34] p=0,3740	5,50% [-6,40%; 17,30%] p=0,3670	1,27 [0,52; 3,14] p=0,5996
II	24/139 (17,3%)	NA [NA; NA]	20/160 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,77; 2,78] p=0,2467	1,38 [0,80; 2,39] p=0,2481	4,80% [-3,30%; 12,90%] p=0,2493	1,37 [0,76; 2,50] p=0,2978
III	17/142 (12,0%)	NA [NA; NA]	27/129 (20,9%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,27; 0,99] p=0,0462	0,57 [0,33; 1,00] p=0,0498	-9,00% [-17,80%; -0,10%] p=0,0465	0,41 [0,22; 0,76] p=0,0046
Diarrhoe erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: $p=0,0401$								
Hochrisiko	7/53 (13,2%)	NA [NA; NA]	1/45 (2,2%)	NA [NA; NA]	6,70 [0,79; 56,66] p=0,0489	5,94 [0,76; 46,51] p=0,0895	11,00% [0,90%; 21,10%] p=0,0327	6,64 [0,81; 54,36] p=0,0774
Standardrisiko	28/261 (10,7%)	NA [NA; NA]	33/257 (12,8%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,48; 1,39] p=0,4562	0,83 [0,52; 1,34] p=0,4566	-2,10% [-7,70%; 3,40%] p=0,4558	0,67 [0,40; 1,12] p=0,1259
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: $p=0,0098$								

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

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<75 Jahre	82/246 (33,3%)	NA [54,54; NA]	57/249 (22,9%)	NA [NA; NA]	1,68 [1,13; 2,50] p=0,0098	1,46 [1,09; 1,94] p=0,0107	10,40% [2,60%; 18,30%] p=0,0093	1,23 [0,88; 1,74] p=0,2306
≥75 Jahre	13/104 (12,5%)	NA [NA; NA]	23/107 (21,5%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,25; 1,10] p=0,0832	0,58 [0,31; 1,09] p=0,0887	-9,00% [-19,00%; 1,10%] p=0,0793	0,47 [0,23; 0,92] p=0,0282
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0302								
Europa	78/289 (27,0%)	NA [NA; NA]	59/295 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,48 [1,00; 2,17] p=0,0464	1,35 [1,00; 1,82] p=0,0477	7,00% [0,10%; 13,80%] p=0,0457	1,17 [0,83; 1,65] p=0,3719
andere	17/61 (27,9%)	NA [NA; NA]	21/61 (34,4%)	33,68 [5,62; NA]	0,74 [0,34; 1,59] p=0,4361	0,81 [0,48; 1,38] p=0,4362	-6,60% [-23,00%; 9,80%] p=0,4330	0,55 [0,28; 1,04] p=0,0674
<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-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko, VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>								

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schmerz erste Verbesserung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0468. In der Kategorie *>60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,10 [0,85; 1,42]; p=0,4687). In der Kategorie *\leq 60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,74 [0,54; 1,01]; p=0,0614). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *ISS-Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0091. In der Kategorie *I* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,27 [0,52; 3,14]; p=0,5996). In der Kategorie *II* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,37 [0,76; 2,50]; p=0,2978). In der Kategorie *III* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,41 [0,22; 0,76]; p=0,0046). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

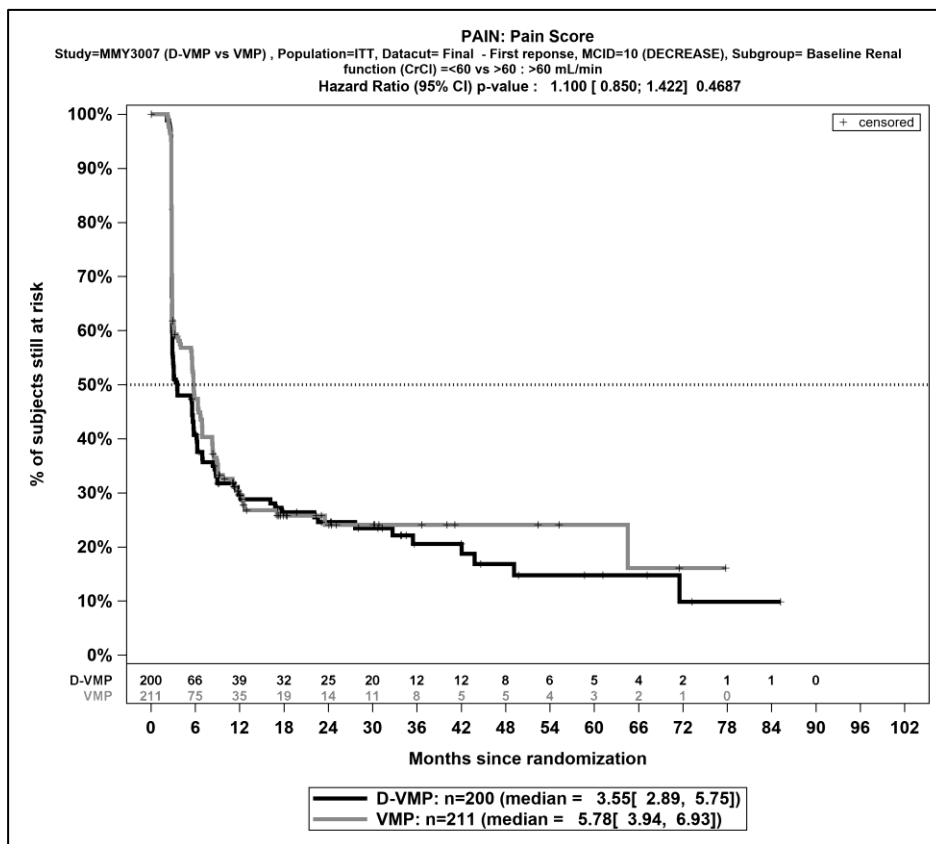
Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Diarrhoe erste Verbesserung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0401. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=6,64 [0,81; 54,36]; p=0,0774). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,67 [0,40; 1,12]; p=0,1259). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Alter (2 Kategorien)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0098. In der Kategorie *<75 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,23 [0,88; 1,74]; p=0,2306). In der Kategorie *\geq 75 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,47 [0,23; 0,92]; p=0,0282). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0302. In der Kategorie *Europa* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,17 [0,83; 1,65]; p=0,3719). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,55 [0,28; 1,04]; p=0,0674). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung* der Studie

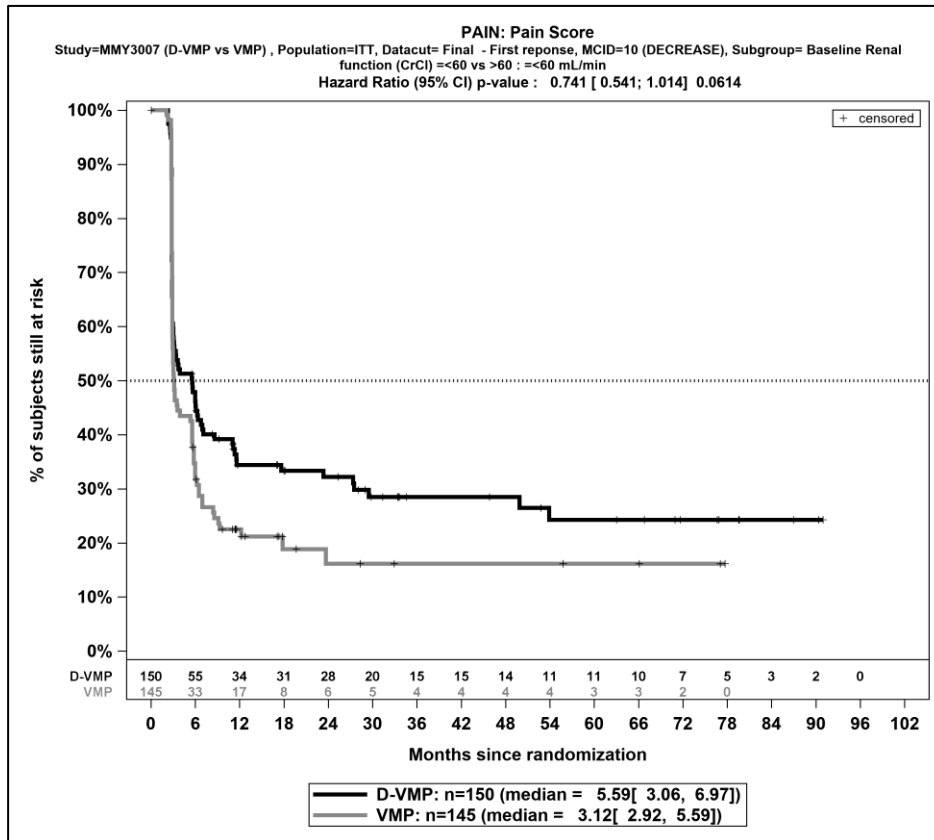
ALCYONE für die ITT-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-248 bis Abbildung 4-258.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

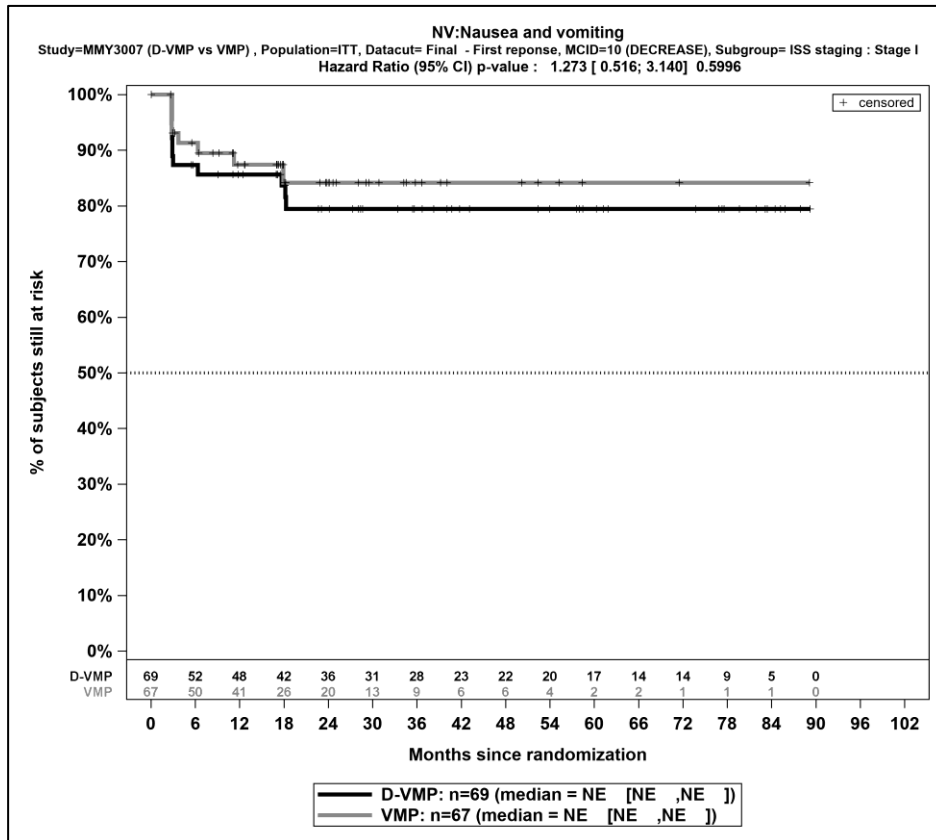
Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerzen erste Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population; Subgruppe *Nierenfunktion zu Baseline*, Kategorie >60 ml/min, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

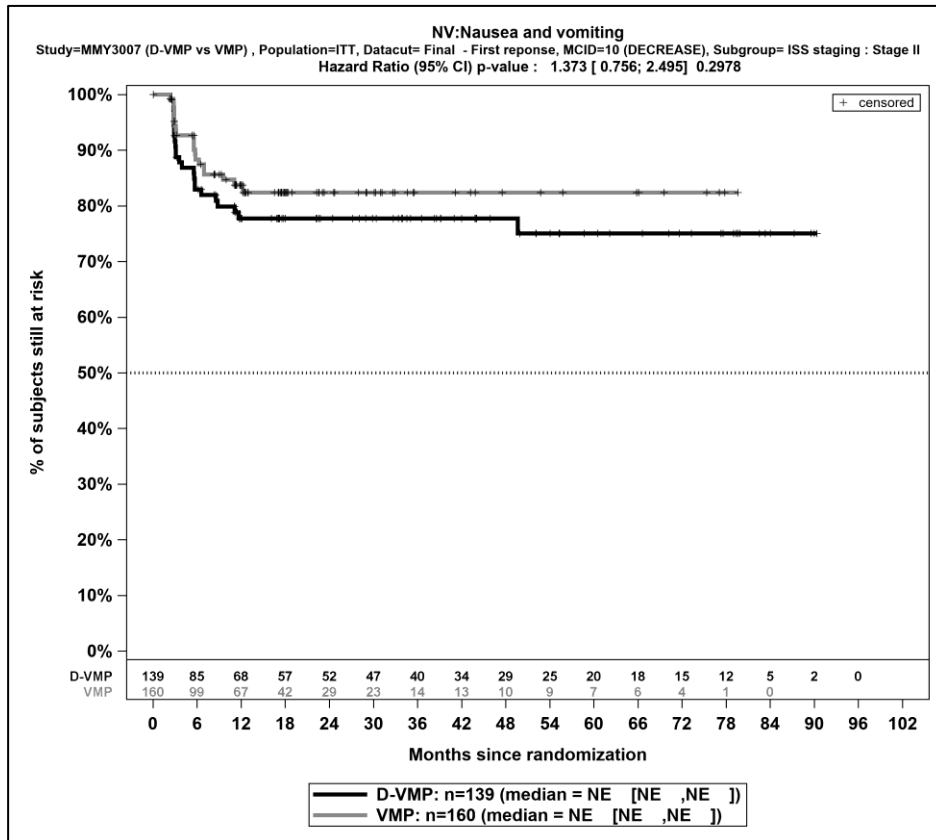
Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerzen erste Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population; Subgruppe *Nierenfunktion zu Baseline*, Kategorie ≤ 60 ml/min, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

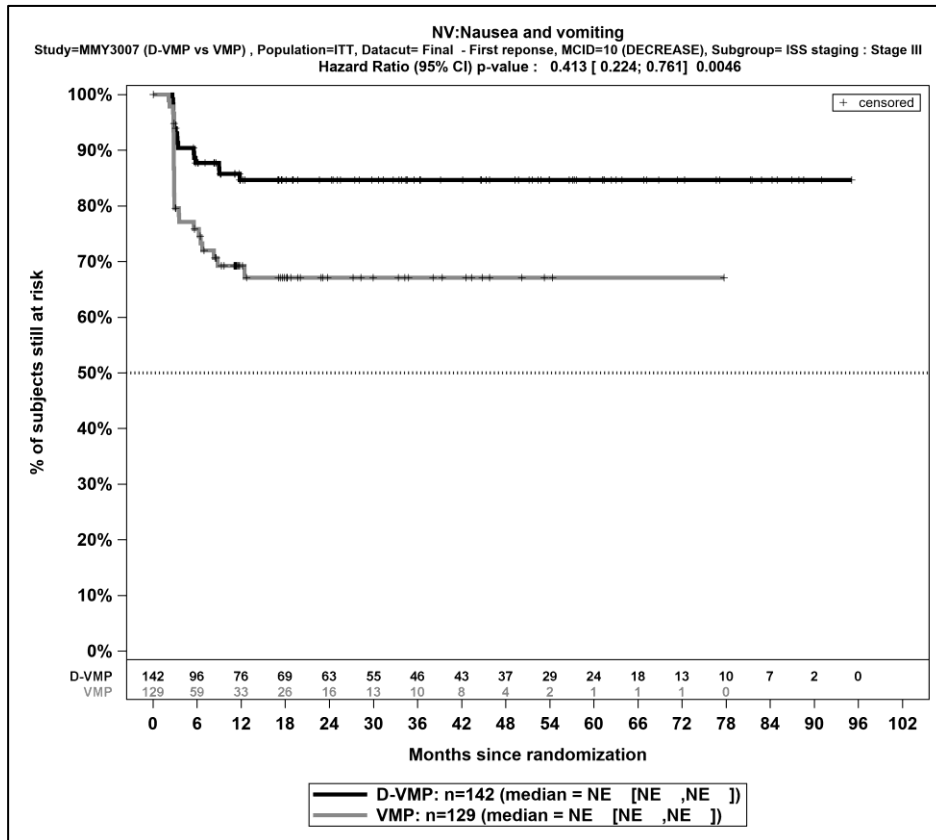
Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population; Subgruppe *ISS-Stadium, Kategorie I*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

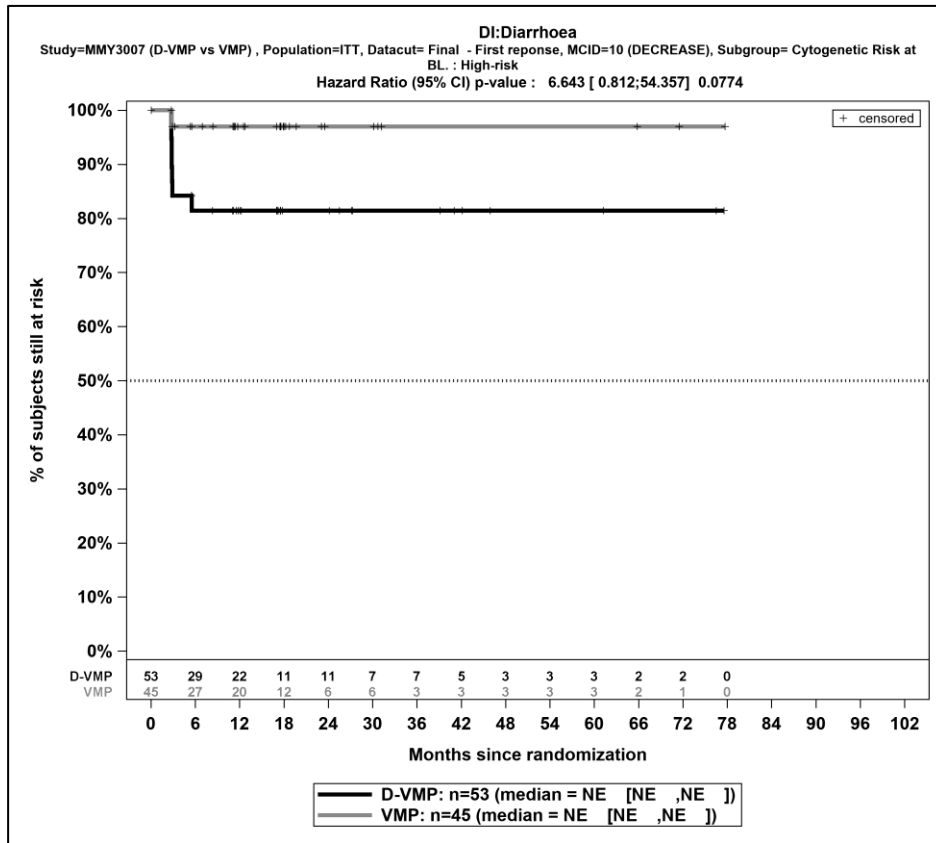
Abbildung 4-251: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population; Subgruppe *ISS-Stadium, Kategorie II*, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

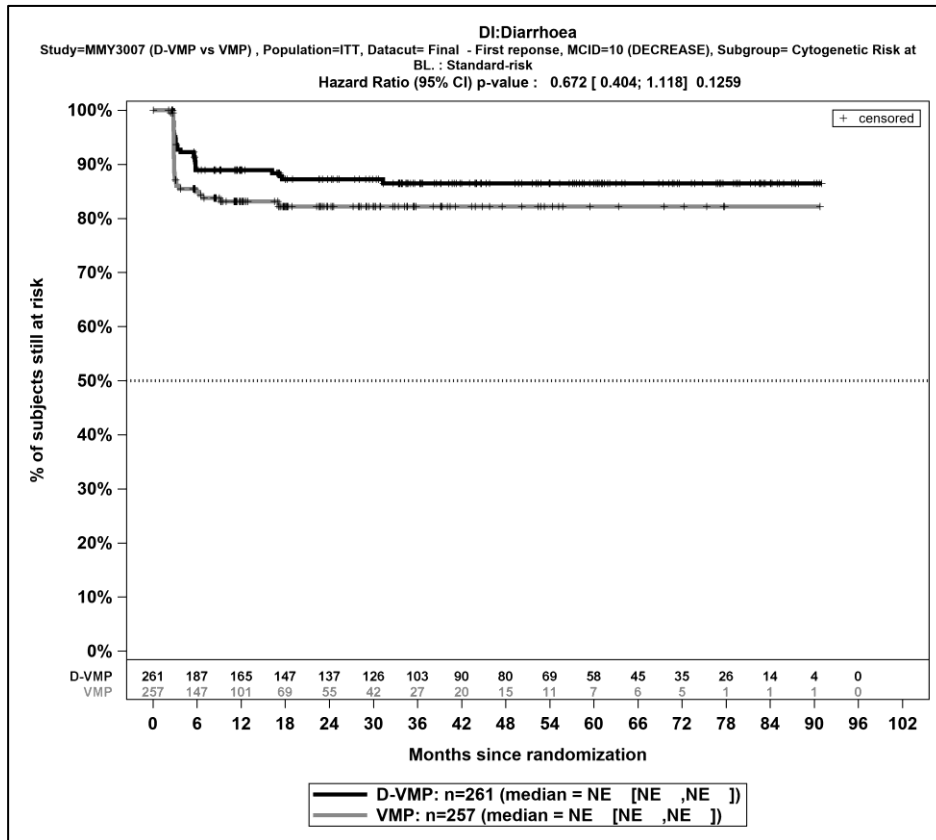
Abbildung 4-252: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population; Subgruppe *ISS-Stadium, Kategorie III*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

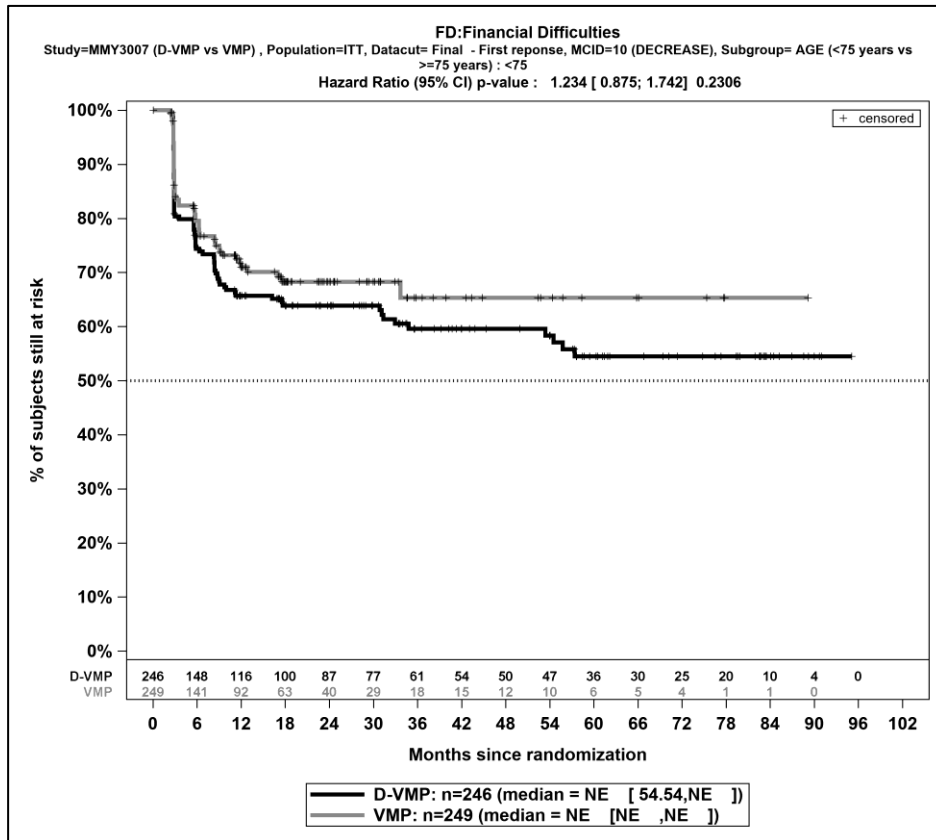
Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Diarrhoe erste Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population; Subgruppe *Zytogenetisches Risiko zu Baseline*, Kategorie *Hochrisiko*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

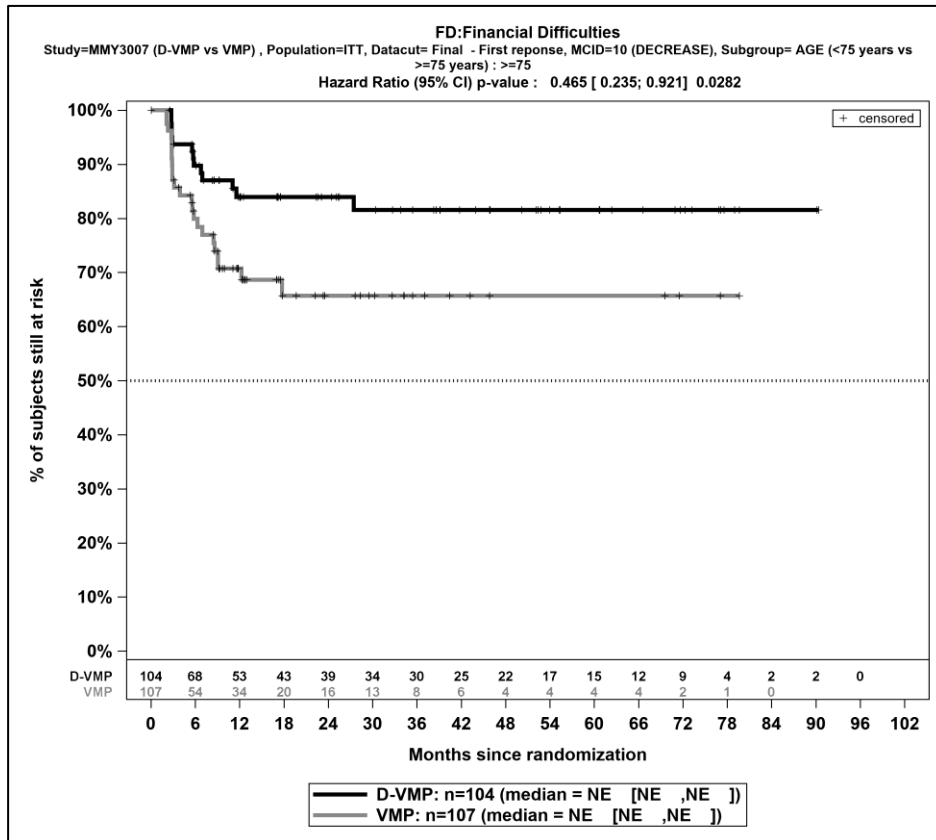
Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Diarrhoe erste Verbesserung* \geq *MCID 10*, ITT-Population; Subgruppe *Zytogenetisches Risiko zu Baseline*, Kategorie *Standardrisiko*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

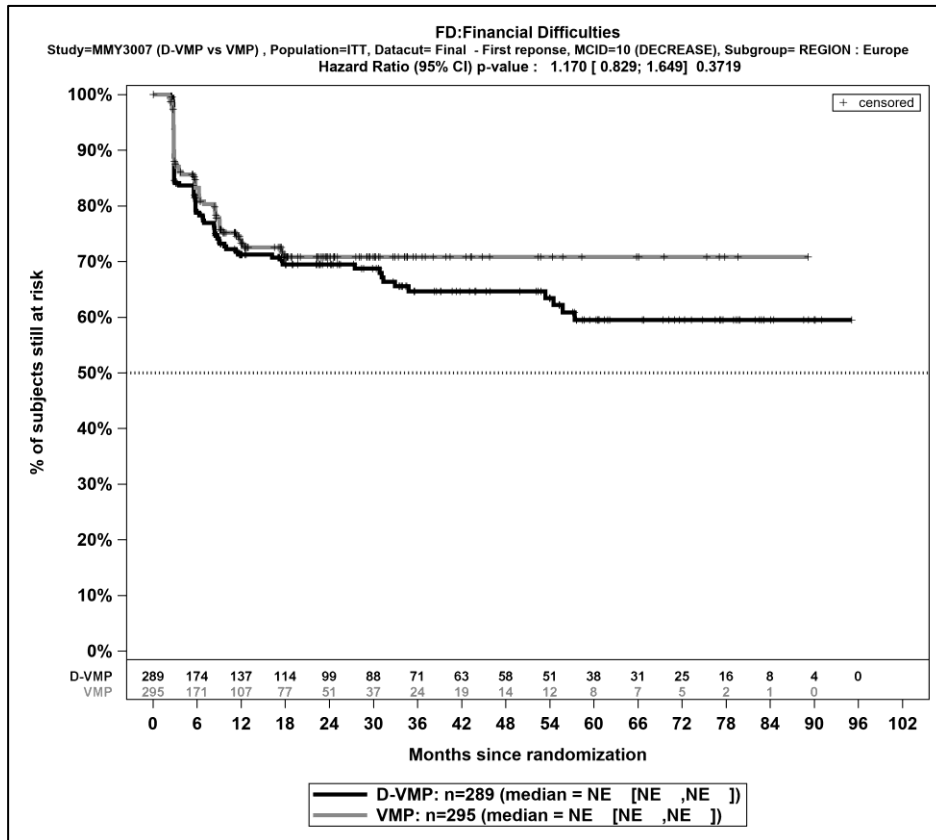
Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population; Subgruppe *Alter (2 Kategorien)*, Kategorie *<75 Jahre*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

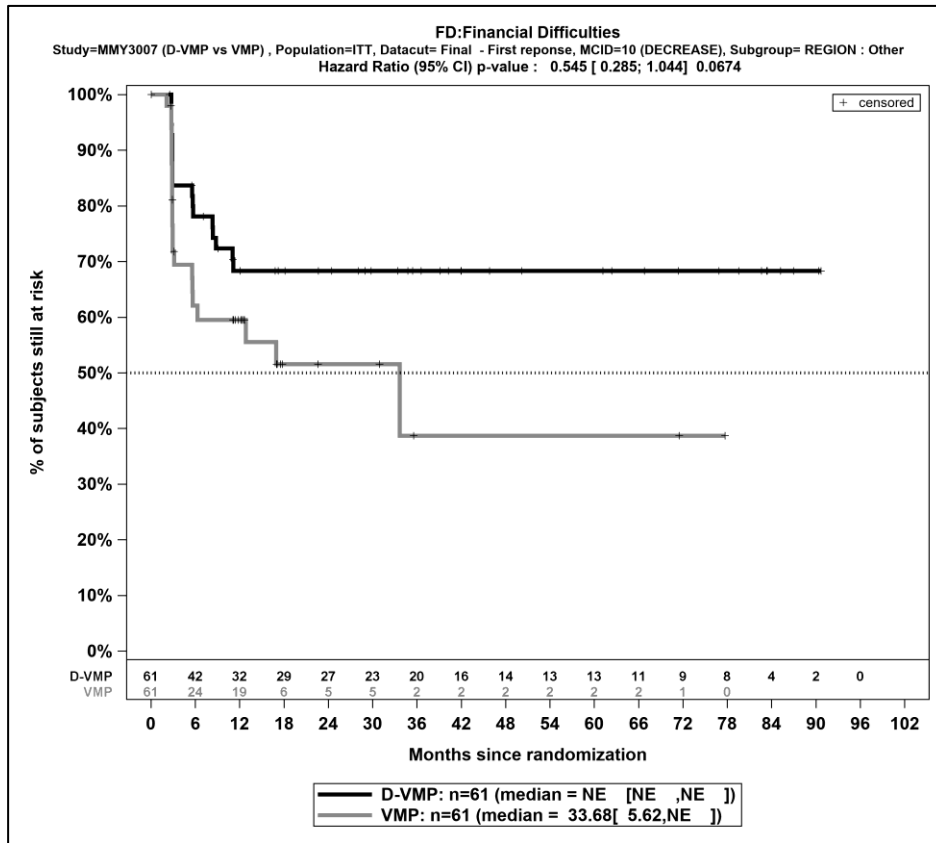
Abbildung 4-256: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population; Subgruppe *Alter (2 Kategorien)*, Kategorie *≥75 Jahre*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-257: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population; Subgruppe *Region*, Kategorie *Europa*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-258: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung \geq MCID 10*, ITT-Population; Subgruppe *Region*, Kategorie *andere*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

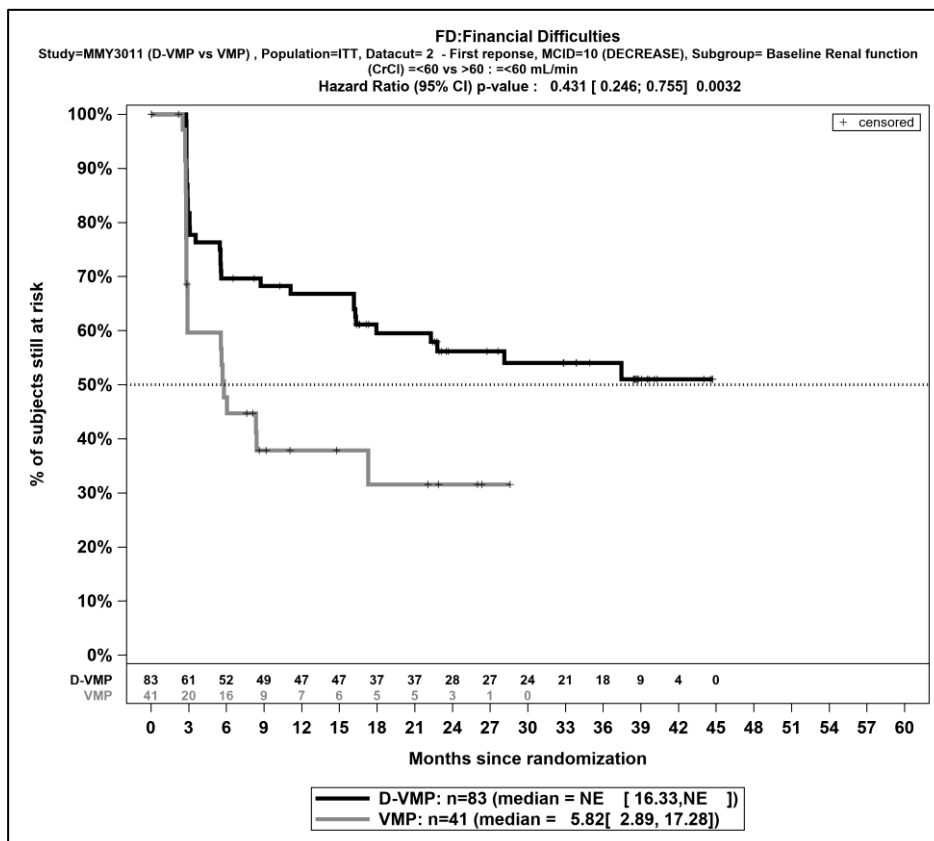
Für die *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung* ergeben sich keine signifikanten Subgruppen mit $p < 0,05$ für die Studie ALCYONE.

Studie OCTANSTabelle 4-164: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung*, Studie OCTANS

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: $p=0,0097$								
≤ 60 ml/min	34/83 (41,0%)	NA [16,33; NA]	22/41 (53,7%)	5,82 [2,89; 17,28]	0,60 [0,28; 1,27] p=0,1832	0,76 [0,52; 1,12] p=0,1685	-12,70% [-31,30%; 5,90%] p=0,1803	0,43 [0,25; 0,76] p=0,0032
> 60 ml/min	26/63 (41,3%)	18,17 [8,61; NA]	8/33 (24,2%)	NA [16,43; NA]	2,20 [0,86; 5,63] p=0,0993	1,70 [0,87; 3,33] p=0,1203	17,00% [-2,00%; 36,00%] p=0,0792	1,58 [0,71; 3,51] p=0,2651
<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-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko, VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).</p>								

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktion zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0097. In der Kategorie ≤ 60 ml/min zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,43 [0,25; 0,76]; p=0,0032). In der Kategorie >60 ml/min zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,58 [0,71; 3,51]; p=0,2651). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

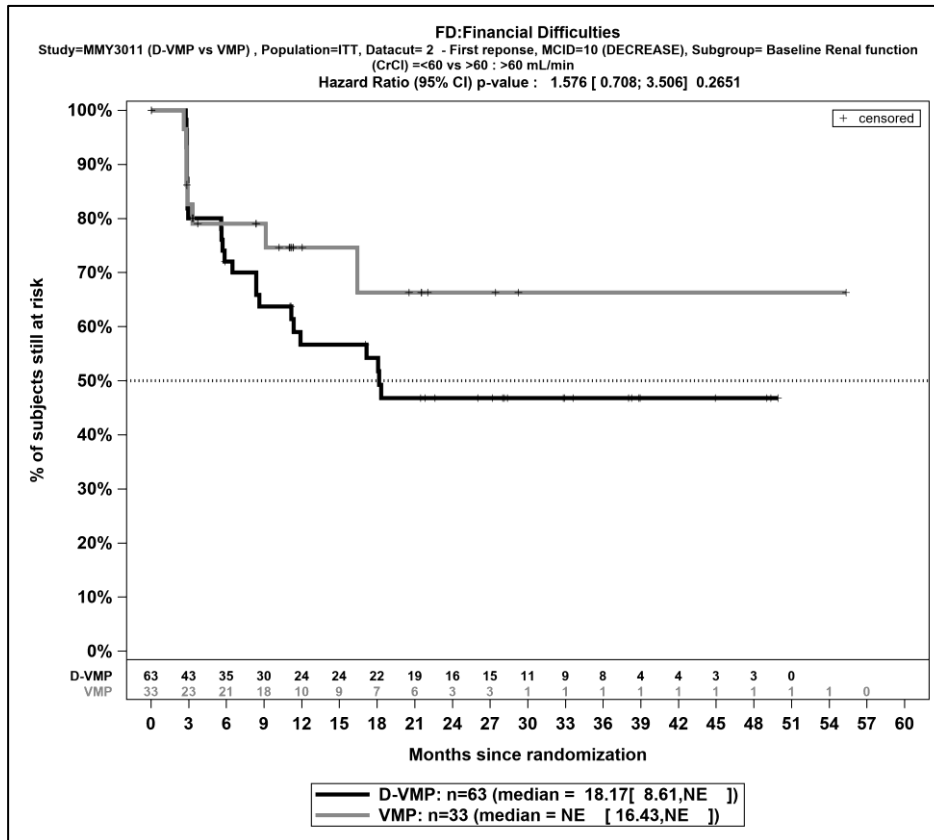
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung* der Studie OCTANS für die ITT-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-259 und Abbildung 4-260.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung \geq MCID 10*, ITT-Population; Subgruppe *Nierenfunktion zu Baseline*, Kategorie ≤ 60 ml/min, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population; Subgruppe *Nierenfunktion zu Baseline*, Kategorie >60 ml/min, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

Tabelle 4-165: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung*, Studie OCTANS

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Dyspnoe erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: $p=0,0270$								
I	10/37 (27,0%)	NA [NA; NA]	6/19 (31,6%)	44,29 [8,35; NA]	0,80 [0,24; 2,69] p=0,7235	0,86 [0,37; 2,00] p=0,7189	-4,60% [-29,90%; 20,80%] p=0,7247	0,65 [0,23; 1,83] p=0,4181
II	30/68 (44,1%)	33,71 [8,38; NA]	4/32 (12,5%)	NA [NA; NA]	5,53 [1,75; 17,48] p=0,0019	3,53 [1,36; 9,17] p=0,0096	31,60% [15,20%; 48,10%] p=0,0002	3,36 [1,17; 9,68] p=0,0249
III	11/41 (26,8%)	NA [22,77; NA]	8/23 (34,8%)	22,14 [10,19; NA]	0,69 [0,23; 2,07] p=0,5074	0,77 [0,36; 1,64] p=0,4998	-8,00% [-31,70%; 15,80%] p=0,5111	0,57 [0,22; 1,47] p=0,2446
Insomnie erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: $p=0,0379$								
I	11/37 (29,7%)	NA [NA; NA]	6/19 (31,6%)	NA [5,78; NA]	0,92 [0,28; 3,03] p=0,8877	0,94 [0,41; 2,15] p=0,8862	-1,80% [-27,40%; 23,70%] p=0,8873	0,86 [0,31; 2,35] p=0,7675
II	29/68 (42,6%)	28,45 [8,94; NA]	6/32 (18,8%)	NA [17,25; NA]	3,22 [1,17; 8,84] p=0,0200	2,27 [1,05; 4,92] p=0,0370	23,90% [6,00%; 41,80%] p=0,0089	1,91 [0,78; 4,68] p=0,1579
III	19/41 (46,3%)	11,17 [5,65; NA]	17/23 (73,9%)	5,65 [3,09; 16,23]	0,30 [0,10; 0,93] p=0,0343	0,63 [0,42; 0,94] p=0,0253	-27,60% [-51,10%; -4,00%] p=0,0218	0,44 [0,22; 0,88] p=0,0193

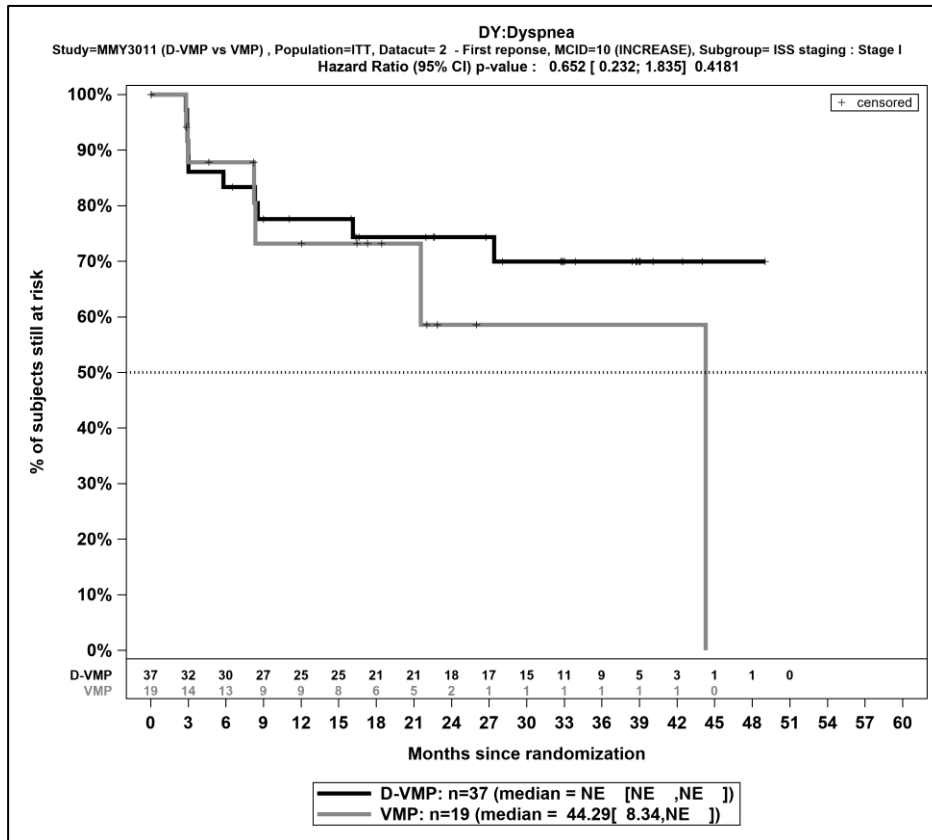
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<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-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko, VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).</p>								

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dyspnoe erste Verschlechterung* \geq *MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *ISS-Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0270. In der Kategorie *I* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,65 [0,23; 1,83]; p=0,4181). In der Kategorie *II* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,36 [1,17; 9,68]; p=0,0249). In der Kategorie *III* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,57 [0,22; 1,47]; p=0,2446). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Insomnie erste Verschlechterung* \geq *MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *ISS-Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0379. In der Kategorie *I* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,31; 2,35]; p=0,7675). In der Kategorie *II* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,91 [0,78; 4,68]; p=0,1579). In der Kategorie *III* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,44 [0,22; 0,88]; p=0,0193). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

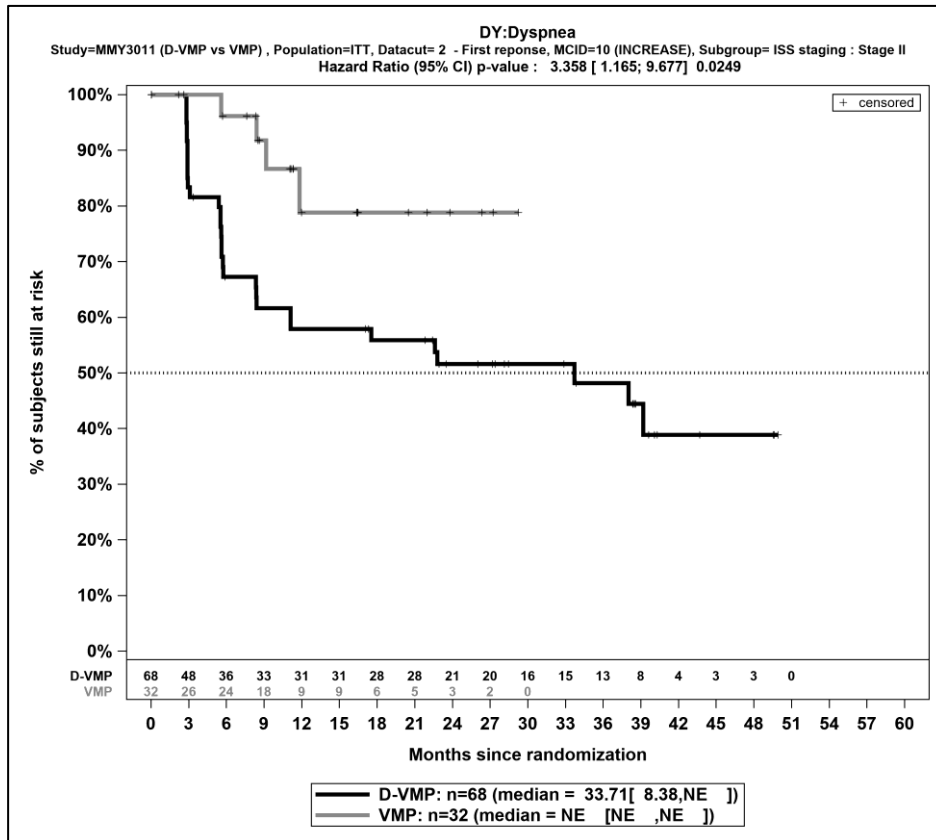
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung* der Studie OCTANS für die ITT-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-261 bis Abbildung 4-266.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

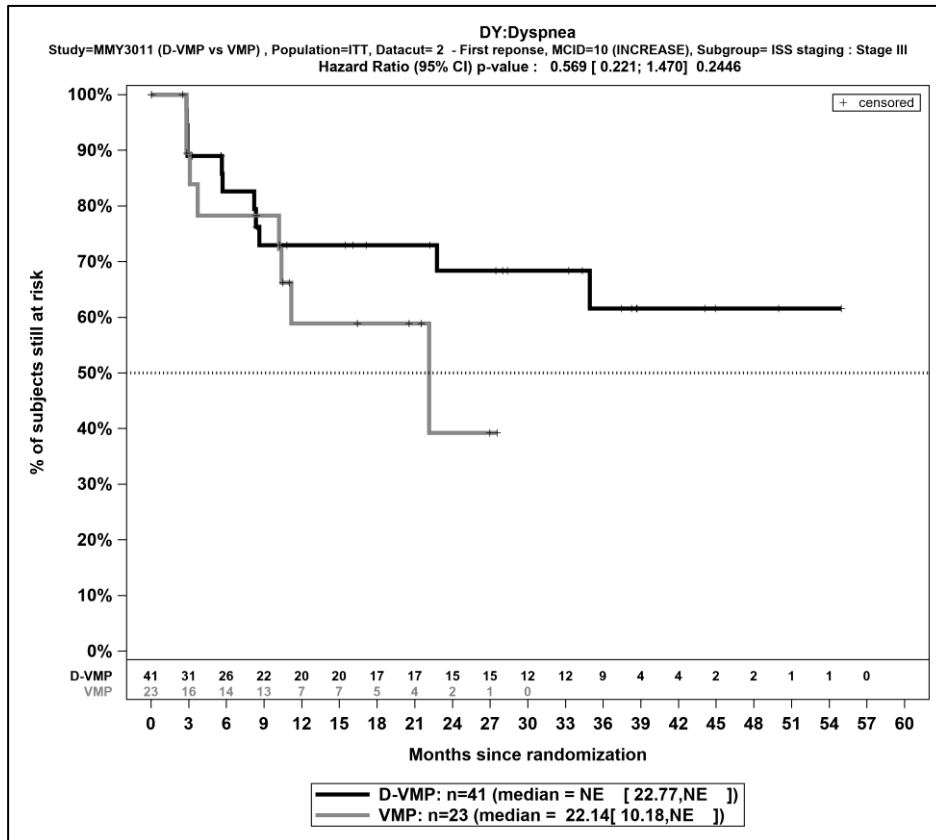
Abbildung 4-261: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe erste Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population; Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie I, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

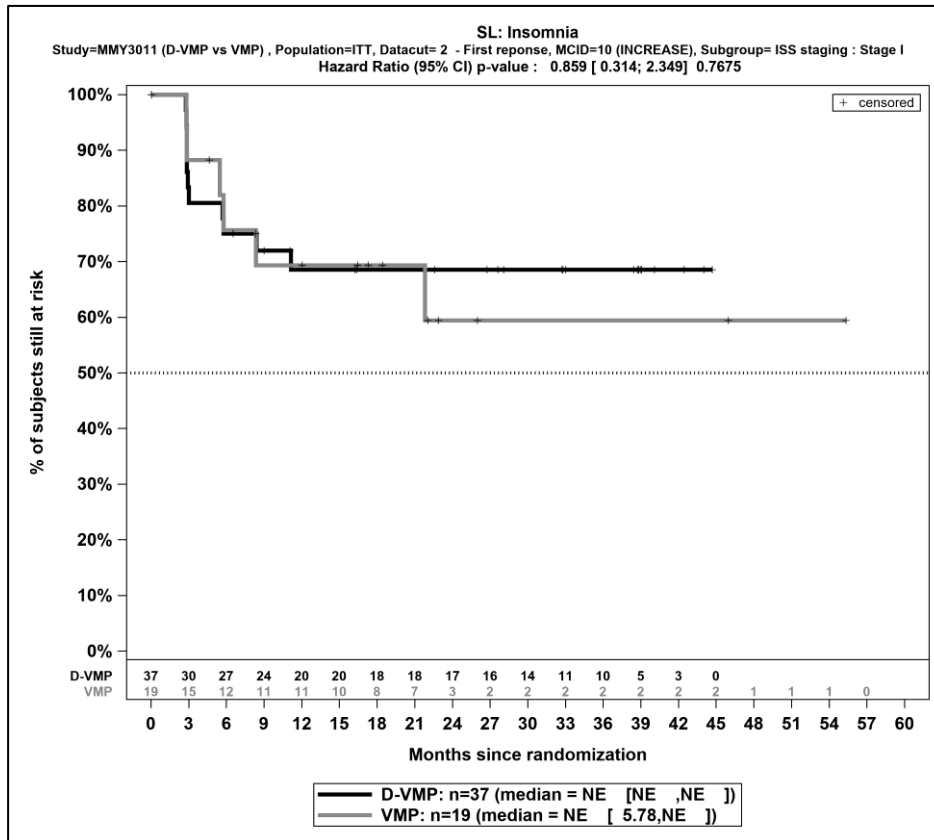
Abbildung 4-262: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10*, ITT-Population; Subgruppe *ISS-Stadium, Kategorie II*, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

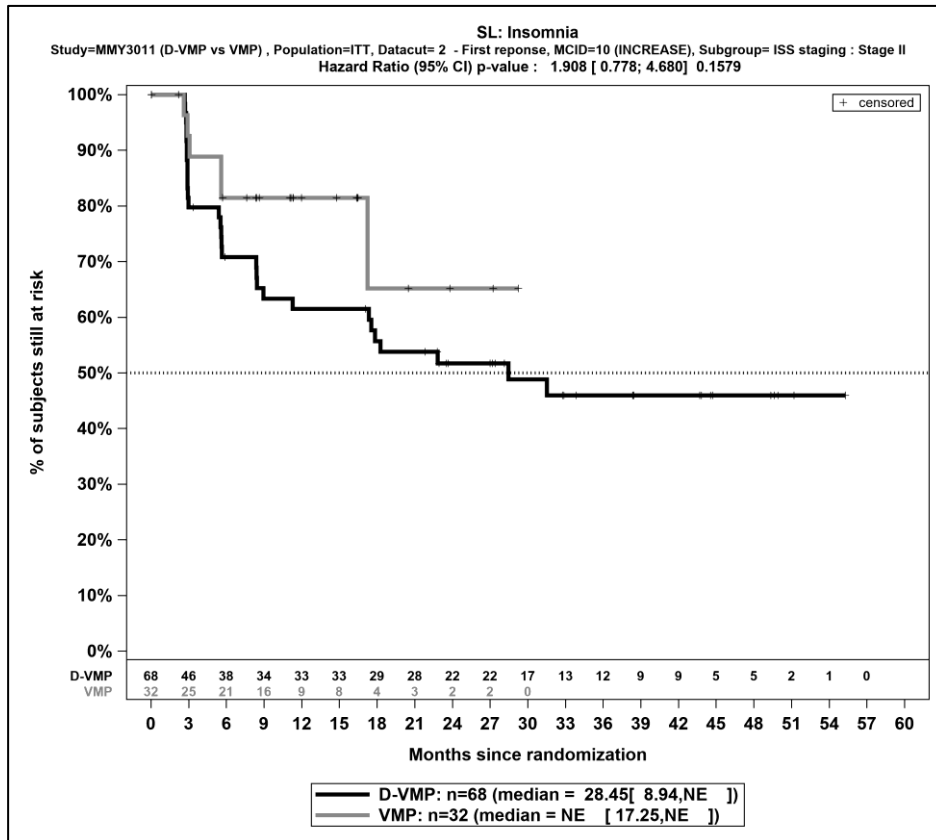
Abbildung 4-263: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10*, ITT-Population; Subgruppe *ISS-Stadium, Kategorie III*, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

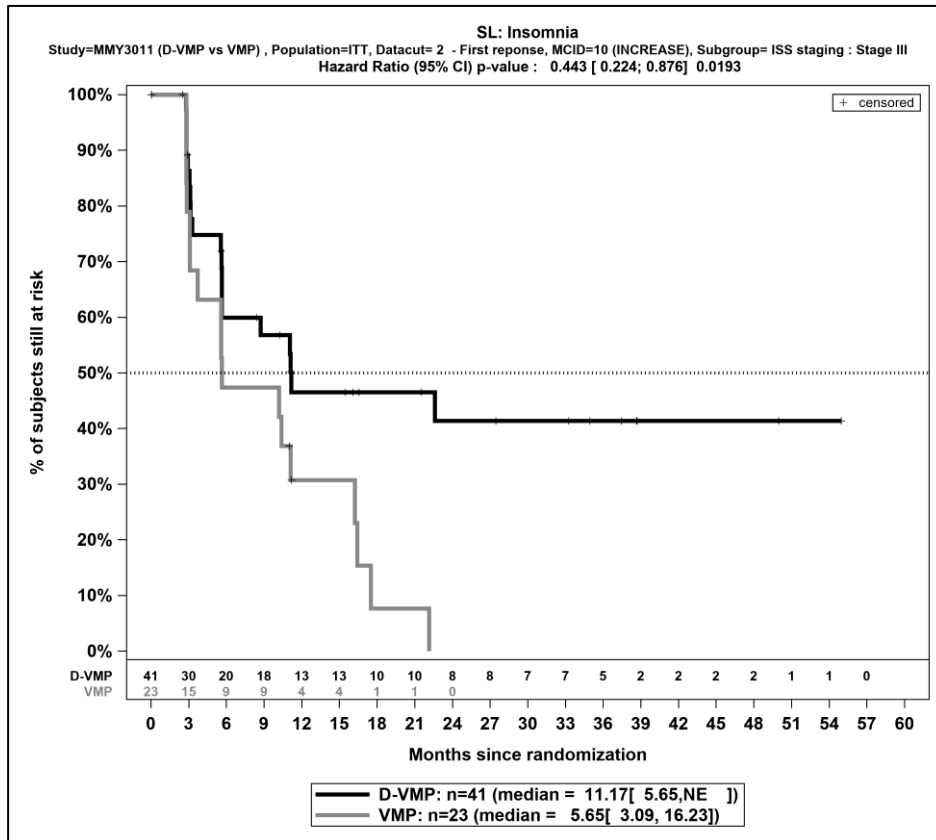
Abbildung 4-264: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie erste Verschlechterung* \geq *MCID 10*, ITT-Population; Subgruppe *ISS-Stadium*, Kategorie *I*, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-265: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie erste Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population; Subgruppe *ISS-Stadium*, Kategorie *II*, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-266: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie erste Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population; Subgruppe *ISS-Stadium*, Kategorie *III*, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

4.3.1.3.2.2.4 Subgruppenanalysen zu Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen)

Studie ALCYONE

Tabelle 4-166: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung*, Studie ALCYONE

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Physische Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: $p=0,0389$								
I	46/69 (66,7%)	5,68 [3,55; 11,76]	24/67 (35,8%)	36,27 [8,57; NA]	3,58 [1,77; 7,27] $p=0,0003$	1,86 [1,30; 2,67] $p=0,0008$	30,80% [14,90%; 46,80%] $p=0,0002$	2,02 [1,21; 3,35] $p=0,0068$
II	74/139 (53,2%)	5,75 [5,55; 9,96]	84/160 (52,5%)	6,34 [5,78; 8,57]	1,03 [0,65; 1,62] $p=0,8988$	1,01 [0,82; 1,26] $p=0,8986$	0,70% [-10,60%; 12,10%] $p=0,8986$	1,00 [0,73; 1,38] $p=0,9748$
III	87/142 (61,3%)	5,62 [3,06; 6,96]	62/129 (48,1%)	6,24 [3,94; 8,57]	1,71 [1,05; 2,77] $p=0,0294$	1,27 [1,02; 1,59] $p=0,0321$	13,20% [1,40%; 25,00%] $p=0,0279$	1,13 [0,81; 1,58] $p=0,4602$
Kognitive Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Region, Interaktion: $p=0,0046$								
Europa	119/289 (41,2%)	23,56 [11,11; 47,18]	85/295 (28,8%)	NA [29,08; NA]	1,73 [1,23; 2,44] $p=0,0017$	1,43 [1,14; 1,79] $p=0,0020$	12,40% [4,70%; 20,00%] $p=0,0016$	1,38 [1,04; 1,83] $p=0,0263$
andere	20/61 (32,8%)	NA [11,34; NA]	26/61 (42,6%)	11,50 [5,62; 33,68]	0,66 [0,31; 1,37] $p=0,2643$	0,77 [0,48; 1,22] $p=0,2662$	-9,80% [-26,90%; 7,30%] $p=0,2599$	0,55 [0,30; 0,99] $p=0,0447$

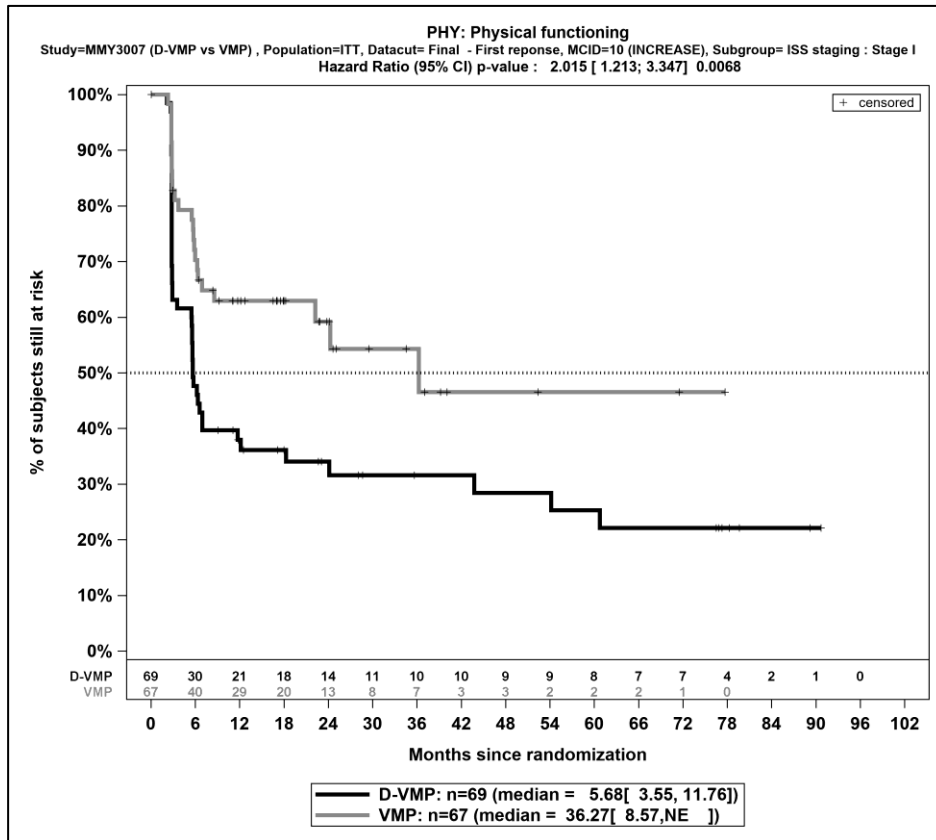
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<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-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko, VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>								

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Physische Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *ISS-Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0389. In der Kategorie *I* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,02 [1,21; 3,35]; p=0,0068). In der Kategorie *II* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,00 [0,73; 1,38]; p=0,9748). In der Kategorie *III* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,13 [0,81; 1,58]; p=0,4602). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Kognitive Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0046. In der Kategorie *Europa* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,38 [1,04; 1,83]; p=0,0263). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,55 [0,30; 0,99]; p=0,0447). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

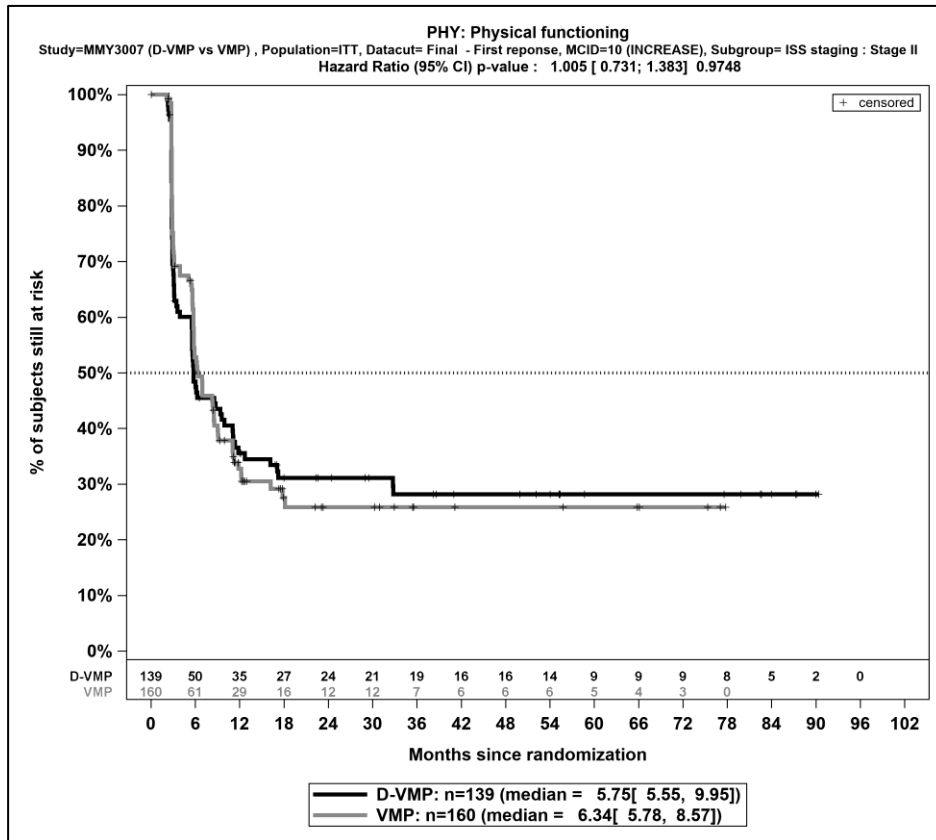
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung* der Studie OCTANS für die ITT-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-267 bis Abbildung 4-271.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

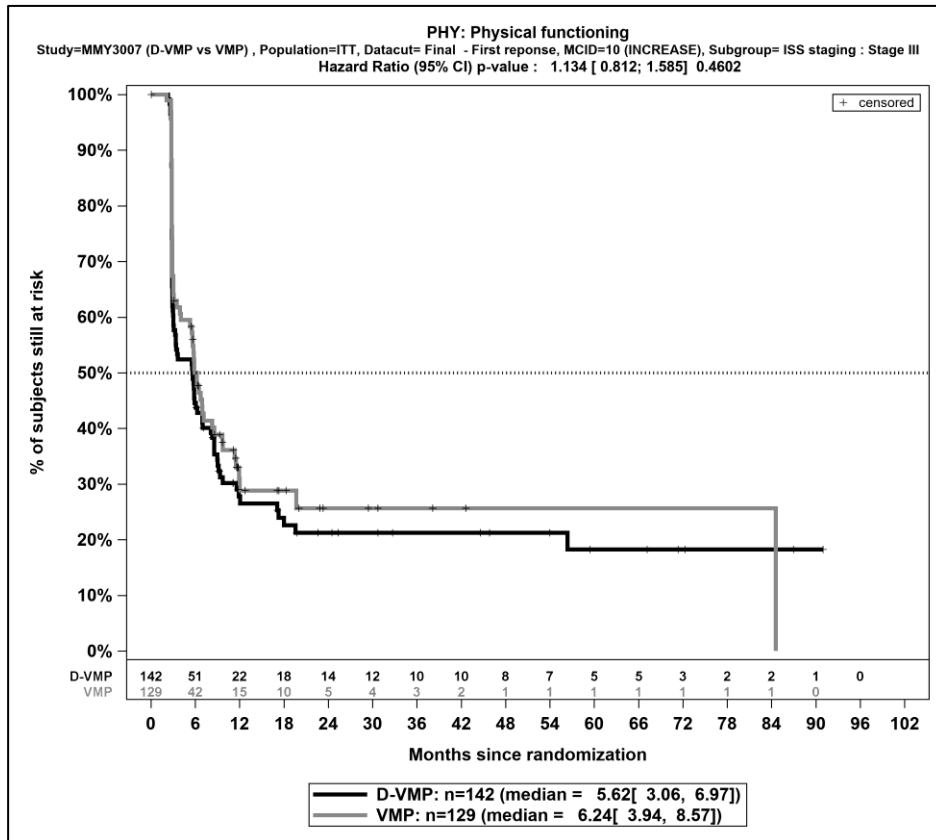
Abbildung 4-267: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Physische Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population; Subgruppe *ISS-Stadium zu Baseline*, Kategorie I, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

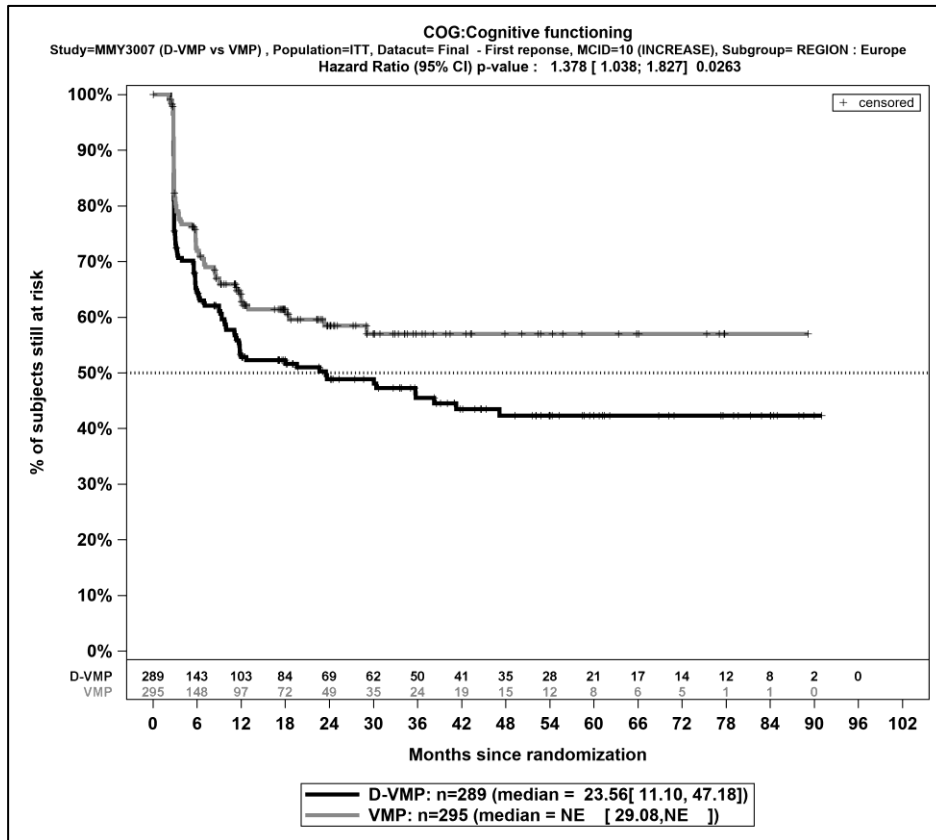
Abbildung 4-268: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Physische Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population; Subgruppe *ISS-Stadium zu Baseline, Kategorie II*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

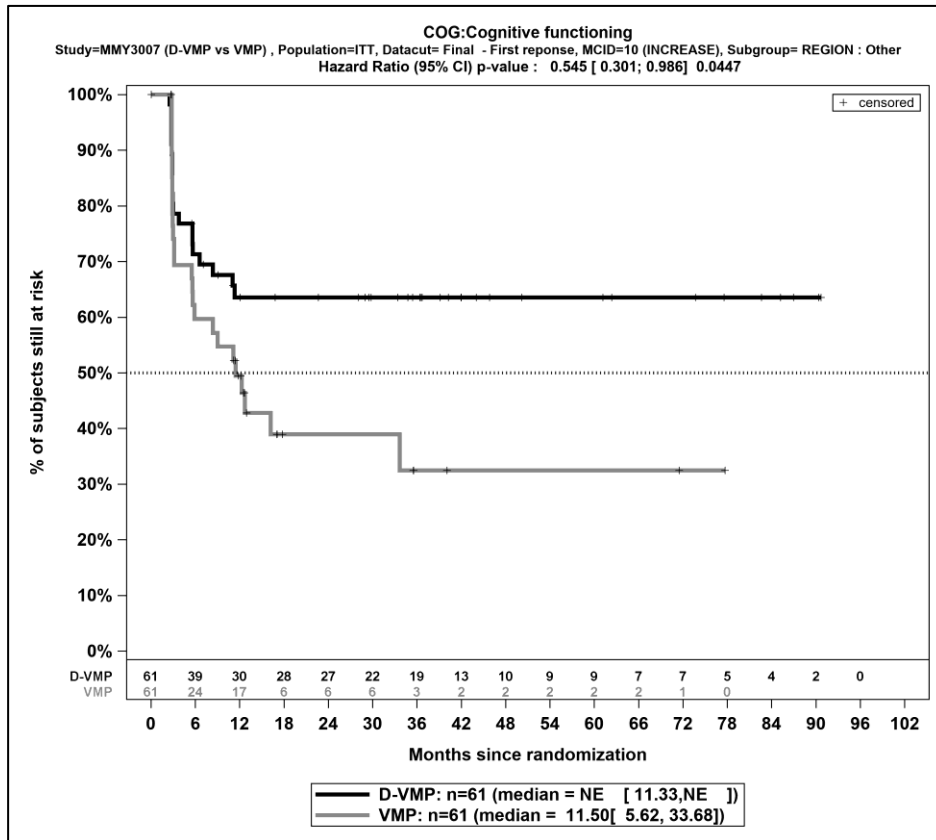
Abbildung 4-269: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Physische Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10*, ITT-Population; Subgruppe *ISS-Stadium zu Baseline*, Kategorie *III*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-270: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population; Subgruppe *Region*, Kategorie *Europa*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-271: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population; Subgruppe *Region*, Kategorie *andere*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

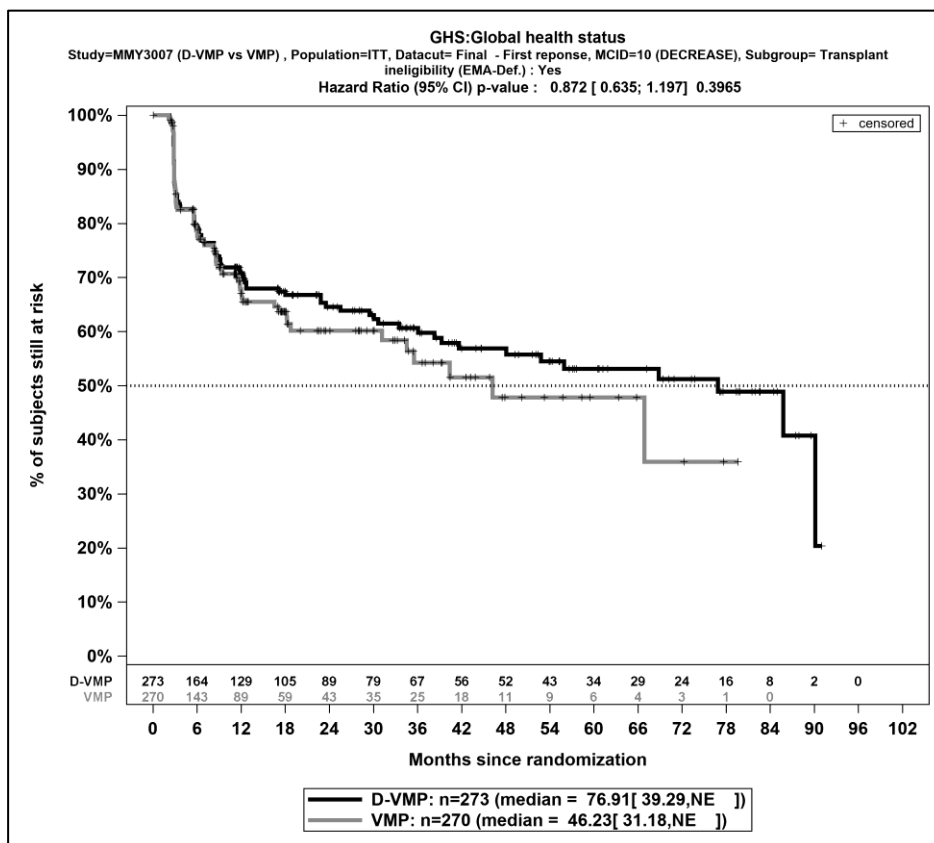
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-167: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung*, Studie ALCYONE

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: $p=0,0070$								
EMA-Population	88/273 (32,2%)	76,91 [39,29; NA]	74/270 (27,4%)	46,23 [31,18; NA]	1,26 [0,87; 1,82] p=0,2194	1,18 [0,91; 1,52] p=0,2202	4,80% [-2,90%; 12,50%] p=0,2182	0,87 [0,64; 1,20] p=0,3965
Nicht EMA-Population	17/77 (22,1%)	NA [69,32; NA]	32/86 (37,2%)	29,44 [17,91; 50,23]	0,48 [0,24; 0,96] p=0,0360	0,59 [0,36; 0,98] p=0,0413	-15,10% [-28,90%; -1,30%] p=0,0315	0,32 [0,17; 0,58] p=0,0002
<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-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko, VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>								

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0070. In der Kategorie *EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,64; 1,20]; p=0,3965). In der Kategorie *Nicht EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,32 [0,17; 0,58]; p=0,0002). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

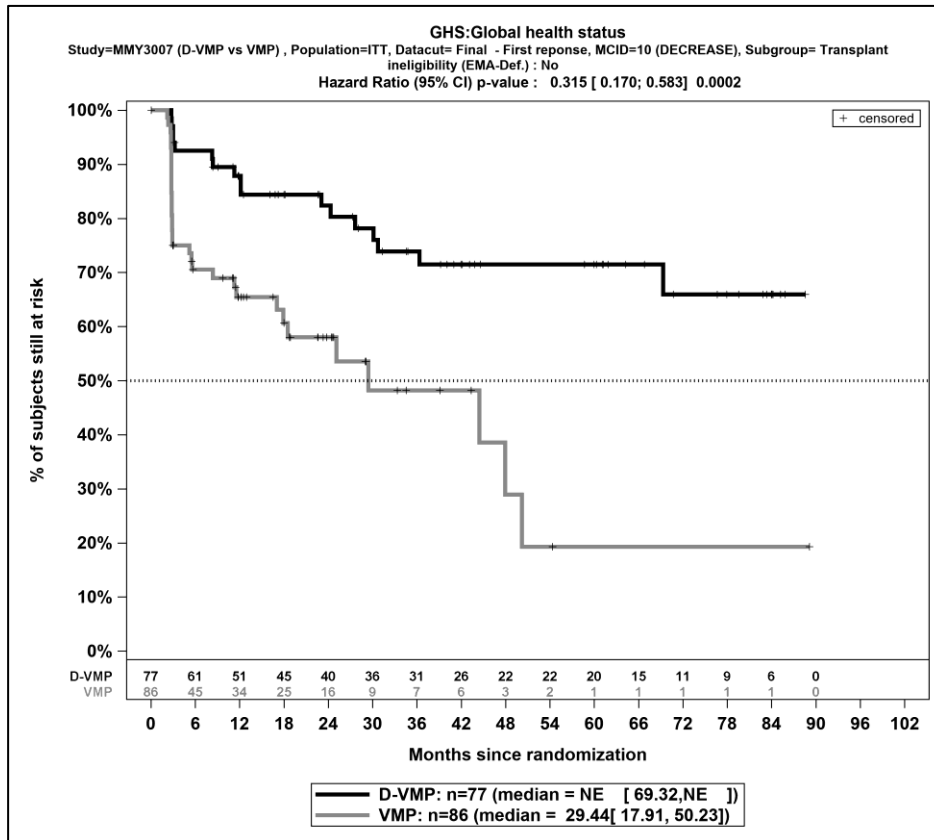
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung* der Studie ALCYONE für die ITT-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-272 und Abbildung 4-273.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-272: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung \geq MCID 10*, ITT-Population; Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *EMA-Population*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-273: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung ≥ MCID 10*, ITT-Population; Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *Nicht EMA-Population*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

Studie OCTANSTabelle 4-168: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung*, Studie OCTANS

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: $p=0,0432$								
ECOG-PS 0	33/50 (66,0%)	5,62 [3,48; 11,07]	7/21 (33,3%)	NA [3,09; NA]	3,88 [1,32; 11,43] $p=0,0119$	1,98 [1,05; 3,74] $p=0,0355$	32,70% [8,60%; 56,70%] $p=0,0078$	2,20 [0,96; 5,01] $p=0,0615$
ECOG-PS ≥ 1	58/96 (60,4%)	5,68 [3,55; 9,10]	30/53 (56,6%)	3,45 [2,86; 16,49]	1,17 [0,59; 2,31] $p=0,6516$	1,07 [0,80; 1,42] $p=0,6550$	3,80% [-12,70%; 20,40%] $p=0,6515$	0,78 [0,49; 1,23] $p=0,2886$

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.

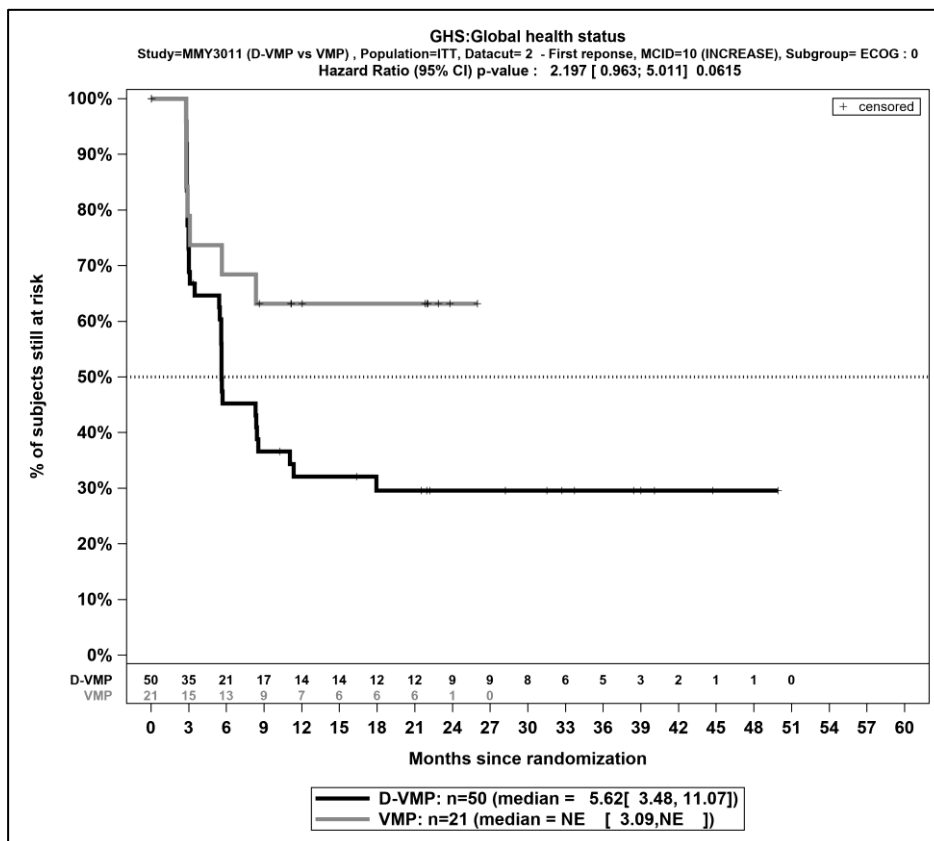
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein $HR > 1$ zeigt einen Vorteil für D-VMP an.

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko, VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung \geq MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0432. In der Kategorie *ECOG-PS 0* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,20 [0,96; 5,01]; p=0,0615). In der Kategorie *ECOG-PS \geq 1* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,78 [0,49; 1,23]; p=0,2886). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

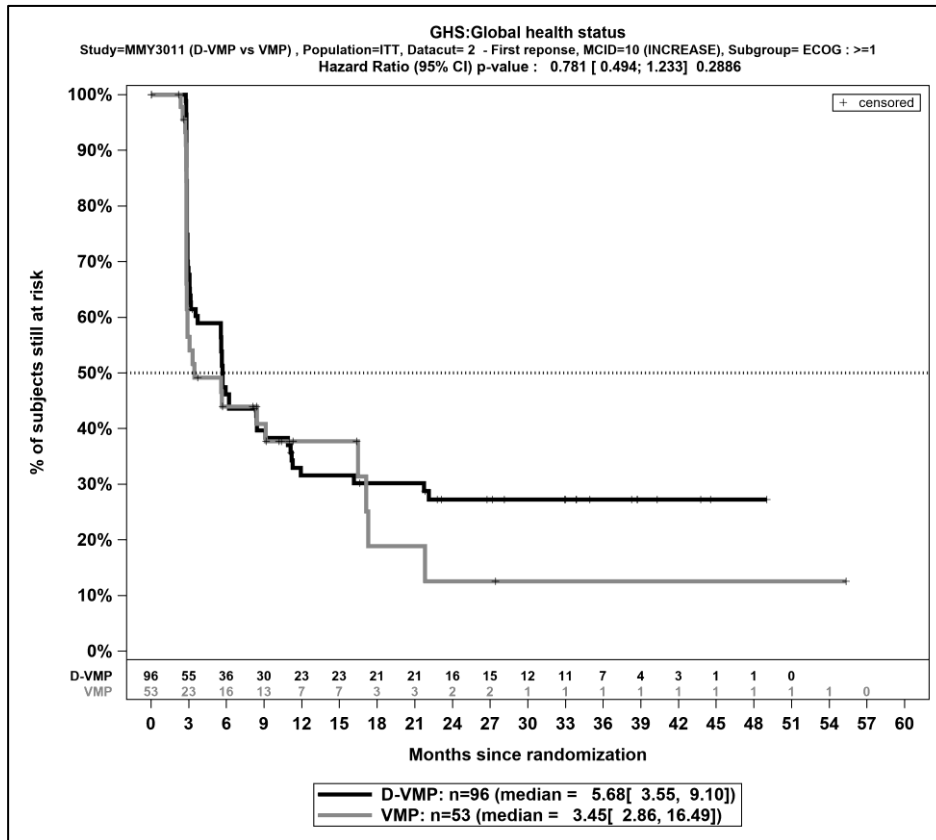
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung* der Studie OCTANS für die ITT-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-274 und Abbildung 4-275.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung \geq MCID 10*, ITT-Population; Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline*, Kategorie *ECOG-PS 0*, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-275: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population; Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline*, Kategorie *ECOG-PS ≥ 1*, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

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

Tabelle 4-169: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung*, Studie OCTANS

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Rollenfunktion erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: $p=0,0199$								
≤ 60 ml/min	35/83 (42,2%)	44,09 [17,31; NA]	10/41 (24,4%)	NA [10,38; NA]	2,26 [0,98; 5,21] p=0,0537	1,73 [0,95; 3,13] p=0,0713	17,80% [0,90%; 34,70%] p=0,0392	1,33 [0,65; 2,71] p=0,4381
> 60 ml/min	19/63 (30,2%)	NA [27,73; NA]	17/33 (51,5%)	11,01 [3,09; NA]	0,41 [0,17; 0,97] p=0,0411	0,58 [0,35; 0,97] p=0,0361	-21,40% [-41,80%; -0,90%] p=0,0409	0,41 [0,21; 0,83] p=0,0126

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.

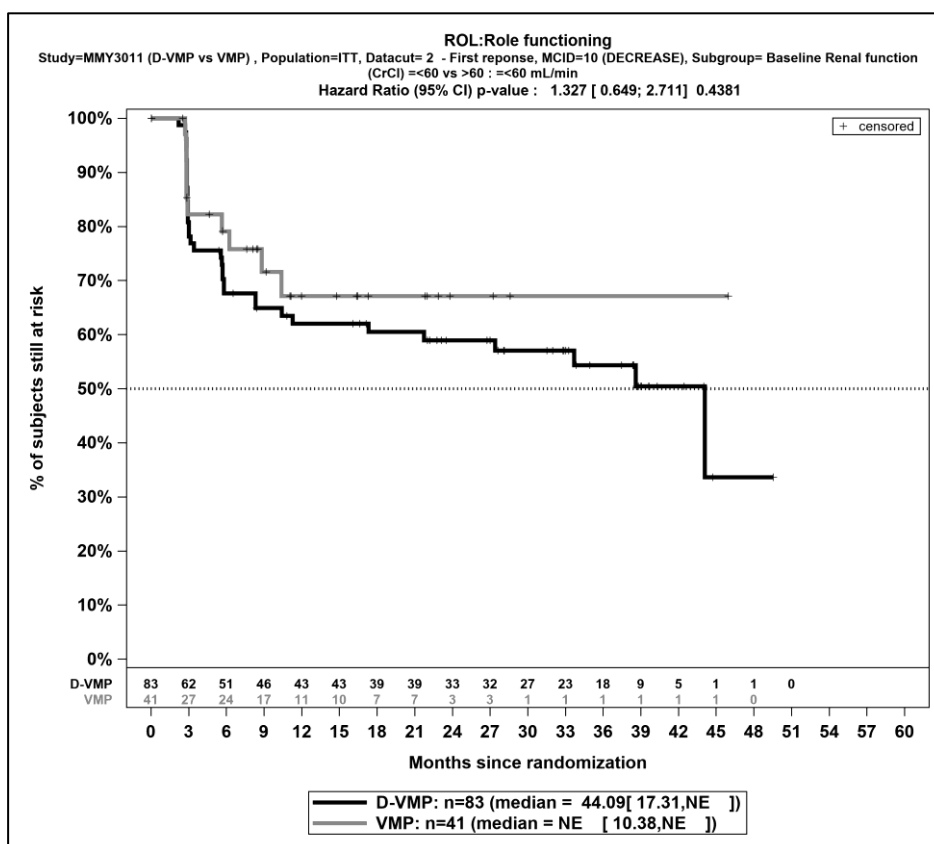
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein $HR < 1$ zeigt einen Vorteil für D-VMP an.

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Rollenfunktion erste Verschlechterung* \geq *MCID 10* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktion zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0199. In der Kategorie ≤ 60 ml/min zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,33 [0,65; 2,71]; p=0,4381). In der Kategorie >60 ml/min zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,41 [0,21; 0,83]; p=0,0126). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

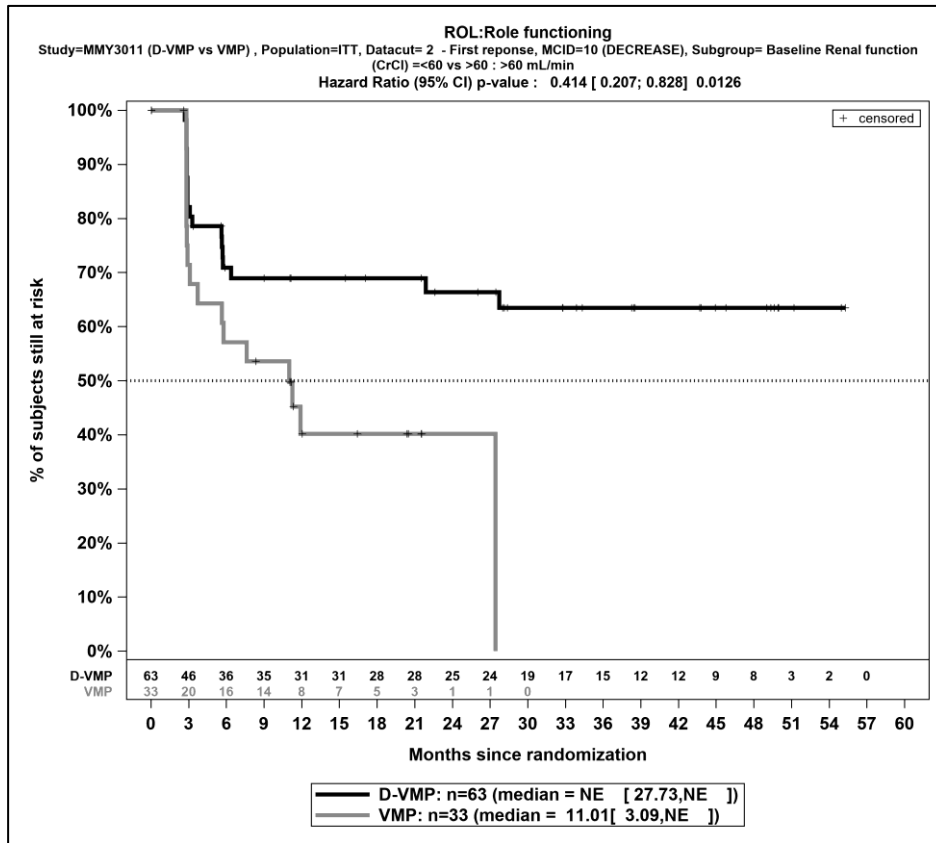
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung* der Studie OCTANS für die ITT-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-276 und Abbildung 4-277.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-276: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion erste Verschlechterung* \geq *MCID 10*, ITT-Population; Subgruppe *Nierenfunktion zu Baseline*, Kategorie ≤ 60 ml/min, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-277: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10*, ITT-Population; Subgruppe *Nierenfunktion zu Baseline*, Kategorie *>60 ml/min*, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – UE der Studien ALCYONE und OCTANS

Tabelle 4-170: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Verträglichkeit für die Studien ALCYONE und OCTANS

Endpunkt Studie	Alter (3 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (2 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien) (>60ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktionsstatus (normal vs. beeinträchtigt ^d)	ISS-Stadium (Stadium I vs. II vs. III)	Myelom-Typ (nicht IgG vs IgG)	Zytopogenetisches Risiko zu Baseline (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (0 vs. ≥1)	EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" (EMA-Population ^f vs. Nicht EMA-Population ^g)	Region (Europa vs. andere)	Ethnie (weiß vs. andere)
Verträglichkeit ^{a, b, c, h}												
Jegliche UE												
ALCYONE	0,2690	n.d.	0,9620	0,6132	0,3829	0,1095	0,2303	0,9743	0,3684	0,9945	0,0521	0,0130
OCTANS	n.d.	0,8120	0,7342	0,8339	0,2681	0,7466	0,2629	0,6141	0,3175	0,9683	n.d.	n.d.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)												
ALCYONE	0,2048	n.d.	0,8145	0,8802	0,5006	0,8133	0,1561	0,0104	0,8929	0,2257	0,1062	0,1262
OCTANS	n.d.	0,8576	0,7440	0,7698	0,3416	0,3208	0,9069	0,0790	0,1588	0,1003	n.d.	n.d.
Schwerwiegende UE												
ALCYONE	0,7239	n.d.	0,2886	0,0313	0,5919	0,3509	0,5778	0,6082	0,6310	0,4191	0,7119	0,6265
OCTANS	n.d.	0,1072	0,8661	0,3056	0,4238	0,9449	0,9626	0,7314	0,5657	0,6778	n.d.	n.d.
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)												
ALCYONE	0,5967	n.d.	0,2494	0,8368	0,6272	0,1674	0,7097	0,2633	0,0324	0,8610	0,3366	0,4768
OCTANS	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)												
ALCYONE	0,8220	n.d.	0,1922	0,6591	0,3048	0,6143	0,6113	0,2360	0,0087	0,8869	0,2332	0,7818
OCTANS	n.d.	0,9901	0,5203	0,9015	0,8161	0,4528	0,4198	0,5812	0,2977	0,0217	n.d.	n.d.
Signifikante SOC (MedDRA) – Jegliche UE												
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche UE)												

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

Endpunkt Studie	Alter (3 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (2 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien) (>60ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktionsstatus (normal vs. beeinträchtigt ^d)	ISS-Stadium (Stadium I vs. II vs. III)	Myelom-Typ (nicht IgG vs IgG)	Zytopogenetisches Risiko zu Baseline (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (0 vs. ≥1)	EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" (EMA-Population ^f vs. Nicht EMA-Population ^g)	Region (Europa vs. andere)	Ethnie (weiß vs. andere)
ALCYONE	0,9500	n.d.	0,4574	0,6708	0,4112	0,0792	0,8633	0,3065	0,9347	0,6982	0,6154	0,6539
OCTANS	n.d.	0,6886	0,6698	0,7972	0,7313	0,3507	0,5264	0,1983	0,4679	0,1700	n.d.	n.d.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Jegliche UE)												
OCTANS	n.d.	0,9886	0,6798	0,9347	0,4585	0,3755	0,2281	0,7612	0,2500	0,0856	n.d.	n.d.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Jegliche UE)												
ALCYONE	0,7543	n.d.	0,2392	0,3626	0,2887	0,0440	0,5016	0,0242	0,2982	0,8871	0,9363	0,9481
Gefäßerkrankungen (Jegliche UE)												
ALCYONE	0,7221	n.d.	0,0228	0,0276	0,5041	0,7605	0,8074	0,3134	0,8588	0,6136	0,4053	0,9037
Signifikante PT (MedDRA) – Jegliche UE												
Thrombozytopenie (Jegliche UE)												
OCTANS	n.d.	0,5675	0,4313	0,8736	0,8175	0,8998	0,9403	0,0941	0,9164	0,4971	n.d.	n.d.
Hypokaliämie (Jegliche UE)												
OCTANS	n.d.	0,8557	0,6329	0,7634	0,5832	0,8853	0,3202	0,6655	0,6452	0,4104	n.d.	n.d.
Hypokalzämie (Jegliche UE)												
OCTANS	n.d.	0,5777	0,3773	0,1823	0,7474	0,9455	0,4623	0,1314	0,4298	0,3501	n.d.	n.d.
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche UE)												
ALCYONE	0,7701	n.d.	0,6247	0,1794	0,5409	0,0478	0,7914	0,0931	0,8991	0,8614	0,9542	0,8182
OCTANS	n.d.	0,1118	0,9206	0,2956	0,4236	0,1708	0,5043	0,8400	0,6914	0,8916	n.d.	n.d.
Pneumonie (Jegliche UE)												
ALCYONE	0,9169	n.d.	0,5067	0,2093	0,4047	0,9946	0,6477	0,5207	0,9956	0,9848	0,7313	0,2798
Anämie (Jegliche UE)												
ALCYONE	0,4666	n.d.	0,9728	0,3487	0,3605	0,1887	0,7894	0,4772	0,3769	0,9203	0,4809	0,9896

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

Endpunkt Studie	Alter (3 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (2 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien) (>60ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktionsstatus (normal vs. beeinträchtigt ^d)	ISS-Stadium (Stadium I vs. II vs. III)	Myelom-Typ (nicht IgG vs IgG)	Zytopogenetisches Risiko zu Baseline (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (0 vs. ≥1)	EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" (EMA-Population ^f vs. Nicht EMA-Population ^g)	Region (Europa vs. andere)	Ethnie (weiß vs. andere)
Ödem peripher (Jegliche UE)												
ALCYONE	0,9065	n.d.	0,4386	0,8173	0,9728	0,5063	0,7324	0,3271	0,8740	0,2124	0,5659	0,1233
Schüttelfrost (Jegliche UE)												
ALCYONE	0,9342	n.d.	0,3519	0,1972	0,9871	0,1605	0,9881	0,9876	0,1157	0,1365	0,6346	0,7586
Erythem an der Injektionsstelle (Jegliche UE)												
ALCYONE	0,7764	n.d.	0,3040	0,5872	0,5030	0,9638	0,0546	0,8004	0,0746	0,9464	0,6155	0,7509
Periphere sensorische Neuropathie (Jegliche UE)												
ALCYONE	0,0922	n.d.	0,2776	0,7620	0,0602	0,0536	0,6941	0,6753	0,9816	0,1652	0,9169	0,3093
Husten (Jegliche UE)												
ALCYONE	0,3555	n.d.	0,3100	0,8588	0,1307	0,2976	0,6393	0,5947	0,3497	0,1028	0,2404	0,3904
Dyspnoe (Jegliche UE)												
ALCYONE	0,8812	n.d.	0,6502	0,7632	0,4589	0,0657	0,8816	0,9834	0,7570	0,9345	0,6670	0,8940
Bronchospasmus (Jegliche UE)												
ALCYONE	n.d.	n.d.	n.d.	0,9905	0,9995	n.d.	n.d.	0,9932	0,9939	0,9914	0,9922	0,9935
Hypertonie (Jegliche UE)												
ALCYONE	0,6710	n.d.	0,0234	0,5827	0,7333	0,2257	0,7859	0,4661	0,1714	0,1634	0,9217	0,9203
Ausschlag (Jegliche UE)												
ALCYONE	0,3381	n.d.	0,7709	0,7249	0,6590	0,0911	0,2399	0,8702	0,0557	0,1705	0,7340	0,8502
Kreatinin im Blut erhöht (Jegliche UE)												
ALCYONE	0,6538	n.d.	0,3665	0,5605	0,4615	0,2310	0,6891	0,2179	0,8414	0,2464	0,1050	0,1889
Schmerz in einer Extremität (Jegliche UE)												
OCTANS	n.d.	0,8092	0,4737	0,2804	0,9923	n.d.	0,8297	0,7485	0,3826	0,8512	n.d.	n.d.

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

Endpunkt Studie	Alter (3 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (2 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien) (>60ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktionsstatus (normal vs. beeinträchtigt ^d)	ISS-Stadium (Stadium I vs. II vs. III)	Myelom-Typ (nicht IgG vs IgG)	Zytopogenetisches Risiko zu Baseline (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (0 vs. ≥1)	EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" (EMA-Population ^f vs. Nicht EMA-Population ^g)	Region (Europa vs. andere)	Ethnie (weiß vs. andere)
Signifikante SOC (MedDRA) – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)												
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3))												
ALCYONE	0,5668	n.d.	0,1126	0,8684	0,2504	0,8752	0,7398	0,6160	0,1453	0,3269	0,1598	0,4978
Gefäßerkrankungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3))												
ALCYONE	0,5188	n.d.	0,1397	0,9124	0,5860	0,4366	0,7821	0,7676	0,2329	0,5329	0,3287	0,2286
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3))												
OCTANS	n.d.	0,7304	0,3729	0,8449	0,1408	0,3558	0,1402	0,9346	0,3485	0,2296	n.d.	n.d.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3))												
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Signifikante PT (MedDRA) – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)												
Pneumonie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3))												
ALCYONE	0,5092	n.d.	0,8416	0,2897	0,2615	0,9828	0,9933	0,8111	0,8638	0,6139	0,6922	0,9815
Periphere sensorische Neuropathie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3))												
ALCYONE	0,9999	n.d.	0,9871	0,5744	0,9885	0,3465	0,9905	0,9897	0,8892	0,1980	0,6469	0,8764
Hypokaliämie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3))												
OCTANS	n.d.	0,9916	0,3306	0,6196	0,9903	0,5716	0,9859	0,3908	0,9910	0,3285	n.d.	n.d.
Signifikante SOC (MedDRA) – Schwerwiegende UE												
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende UE)												
ALCYONE	0,9539	n.d.	0,6424	0,9214	0,0549	0,7668	0,9553	0,6058	0,0422	0,0337	0,6549	0,5042
OCTANS	n.d.	0,9873	0,3299	0,0783	0,9863	0,6160	0,7222	0,4696	0,9877	0,4368	n.d.	n.d.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Schwerwiegende UE)												
OCTANS	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,9999	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

Endpunkt Studie	Alter (3 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (2 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien) (>60ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktionsstatus (normal vs. beeinträchtigt ^{d)})	ISS-Stadium (Stadium I vs. II vs. III)	Myelom-Typ (nicht IgG vs IgG)	Zytopogenetisches Risiko zu Baseline (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (0 vs. ≥1)	EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" (EMA-Population ^f vs. Nicht EMA-Population ^g)	Region (Europa vs. andere)	Ethnie (weiß vs. andere)
Signifikante PT (MedDRA) – Schwerwiegende UE												
Pneumonie (Schwerwiegende UE)												
ALCYONE	0,1742	n.d.	0,3140	0,4145	0,2561	0,8193	0,9487	0,5005	0,8687	0,8327	0,4558	0,9830
OCTANS	n.d.	0,9894	0,9908	0,3004	0,9888	0,4218	0,7852	0,9897	0,9895	0,5095	n.d.	n.d.
Signifikante SOC (MedDRA) – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)												
OCTANS	Es liegen keine signifikanten SOC vor.											
Erkrankungen des Nervensystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten))												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Signifikante PT (MedDRA) – UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)												
ALCYONE	Es liegen keine signifikanten PT vor.											
OCTANS	Es liegen keine signifikanten PT vor.											
Signifikante SOC (MedDRA) – UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)												
ALCYONE	Es liegen keine signifikanten SOC vor.											
OCTANS	Es liegen keine signifikanten SOC vor.											
Signifikante PT (MedDRA) – UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)												
ALCYONE	Es liegen keine signifikanten PT vor.											
OCTANS	Es liegen keine signifikanten PT vor.											
UE von besonderem Interesse – Jegliche UE												
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen												
ALCYONE	1,0000	n.d.	1,0000	0,9999	0,9996	1,0000	0,9998	0,9999	0,9999	0,9999	0,9998	0,9997
OCTANS	n.d.	0,9999	0,9999	0,9998	0,9998	1,0000	0,1000	1,0000	1,0000	0,9999	n.d.	n.d.

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

Endpunkt Studie	Alter (3 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (2 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien) (>60ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktionsstatus (normal vs. beeinträchtigt ^d)	ISS-Stadium (Stadium I vs. II vs. III)	Myelom-Typ (nicht IgG vs IgG)	Zytopogenetisches Risiko zu Baseline (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (0 vs. ≥1)	EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" (EMA-Population ^f vs. Nicht EMA-Population ^g)	Region (Europa vs. andere)	Ethnie (weiß vs. andere)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen												
ALCYONE	n.d.	n.d.	0,9999	n.d.	0,9998	n.d.	n.d.	0,9998	1,0000	0,9997	0,9999	1,0000
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)												
ALCYONE	0,9500	n.d.	0,4574	0,6708	0,4112	0,0792	0,8633	0,3065	0,9347	0,6982	0,6154	0,6539
OCTANS	n.d.	0,6886	0,6698	0,7972	0,7313	0,3507	0,5264	0,1983	0,4679	0,1700	n.d.	n.d.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)												
ALCYONE	0,5668	n.d.	0,1126	0,8684	0,2504	0,8752	0,7398	0,6160	0,1453	0,3269	0,1598	0,4978
OCTANS	n.d.	0,8838	0,2314	0,9786	0,8879	0,1100	0,6071	0,4388	0,4174	0,0686	n.d.	n.d.
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)												
ALCYONE	0,9539	n.d.	0,6424	0,9214	0,0549	0,7668	0,9553	0,6058	0,0422	0,0337	0,6549	0,5042
OCTANS	n.d.	0,9873	0,3299	0,0783	0,9863	0,6160	0,7222	0,4696	0,9877	0,4368	n.d.	n.d.
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)												

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

Endpunkt Studie	Alter (3 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (2 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien) (>60ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktionsstatus (normal vs. beeinträchtigt ^d)	ISS-Stadium (Stadium I vs. II vs. III)	Myelom-Typ (nicht IgG vs IgG)	Zytopogenetisches Risiko zu Baseline (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (0 vs. ≥1)	EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" (EMA-Population ^f vs. Nicht EMA-Population ^g)	Region (Europa vs. andere)	Ethnie (weiß vs. andere)
ALCYONE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,3706	n.d.	0,9929	0,9999	n.d.	0,8642	n.d.	0,1194
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)												
ALCYONE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,4312	n.d.	0,9934	0,9998	n.d.	0,9337	n.d.	n.d.
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Intravaskuläre Hämolyse												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Intravaskuläre Hämolyse												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie												
ALCYONE	0,4666	n.d.	0,9728	0,3487	0,3605	0,1887	0,7894	0,4772	0,3769	0,9203	0,4809	0,9896
OCTANS	n.d.	0,1041	0,3341	0,1821	0,2821	0,8100	0,2183	0,2546	0,4403	0,7115	n.d.	n.d.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Anämie												
ALCYONE	0,4086	n.d.	0,7914	0,3577	0,3053	0,3056	0,7831	0,2018	0,6156	0,8570	0,5710	0,6831
OCTANS	n.d.	0,9513	0,3907	0,9376	0,3025	0,4775	0,1566	0,6782	0,1536	0,0475	n.d.	n.d.
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Anämie												

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

Endpunkt Studie	Alter (3 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (2 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien) (>60ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktionsstatus (normal vs. beeinträchtigt ^d)	ISS-Stadium (Stadium I vs. II vs. III)	Myelom-Typ (nicht IgG vs IgG)	Zytopogenetisches Risiko zu Baseline (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (0 vs. ≥1)	EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" (EMA-Population ^f vs. Nicht EMA-Population ^g)	Region (Europa vs. andere)	Ethnie (weiß vs. andere)
ALCYONE	0,3509	n.d.	0,8222	0,7418	0,1822	n.d.	0,5005	0,9927	0,1599	0,8321	0,9999	0,9896
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Anämie												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Anämie												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen												
ALCYONE	0,3542	n.d.	0,3910	0,2981	0,8616	0,3279	0,8260	0,5486	0,2325	0,9285	0,1198	0,1210
OCTANS	n.d.	0,9931	n.d.	n.d.	0,7495	n.d.	n.d.	0,9935	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse – Blutungen												
ALCYONE	0,5699	n.d.	0,9888	n.d.	0,4059	n.d.	0,9099	0,9910	0,9910	0,9924	0,5416	0,9903
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen												
ALCYONE	n.d.	n.d.	0,1461	0,0452	0,4757	n.d.	0,7737	0,9910	0,9913	0,9923	0,9639	0,9908
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											

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

Endpunkt Studie	Alter (3 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (2 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien) (>60ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktionsstatus (normal vs. beeinträchtigt ^{d)})	ISS-Stadium (Stadium I vs. II vs. III)	Myelom-Typ (nicht IgG vs IgG)	Zytopenetisches Risiko zu Baseline (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (0 vs. ≥1)	EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" (EMA-Population ^f vs. Nicht EMA-Population ^g)	Region (Europa vs. andere)	Ethnie (weiß vs. andere)
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie												
ALCYONE	0,1117	n.d.	0,3965	0,7240	0,7570	0,4386	0,1657	0,0033	0,2006	0,2706	0,4111	0,2678
OCTANS	n.d.	0,3230	0,6853	0,4723	0,8845	0,9121	0,9838	0,1282	0,4421	0,1911	n.d.	n.d.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie												
ALCYONE	0,1187	n.d.	0,7663	0,1089	0,7312	0,8744	0,0989	0,0002	0,2239	0,1800	0,1534	0,1153
OCTANS	n.d.	0,9960	0,2978	0,6960	0,5929	0,3756	0,4078	0,1413	0,3034	0,1697	n.d.	n.d.
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie												
ALCYONE	0,9505	n.d.	0,3950	0,8545	0,9145	0,8230	0,2143	0,9099	0,1407	0,2053	0,2980	0,2558
OCTANS	n.d.	0,4745	0,7148	0,2557	0,9925	n.d.	0,3604	0,0798	0,2462	0,9861	n.d.	n.d.
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie												
ALCYONE	0,8977	n.d.	0,4833	0,8371	0,1352	0,8579	0,8310	0,1986	0,1401	0,3446	0,4913	0,6115
OCTANS	n.d.	0,5877	0,3771	0,0329	0,4954	0,8388	0,1419	0,9233	0,1332	0,5375	n.d.	n.d.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie												
ALCYONE	0,7222	n.d.	0,6552	0,5821	0,1354	0,8900	0,2296	0,1286	0,0441	0,7792	0,3079	0,2782
OCTANS	n.d.	0,9838	0,7659	0,1782	0,4791	0,8465	0,3519	0,5742	0,0548	0,1113	n.d.	n.d.

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

Endpunkt Studie	Alter (3 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (2 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien) (>60ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktionsstatus (normal vs. beeinträchtigt ^d)	ISS-Stadium (Stadium I vs. II vs. III)	Myelom-Typ (nicht IgG vs IgG)	Zytopogenetisches Risiko zu Baseline (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (0 vs. ≥1)	EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" (EMA-Population ^f vs. Nicht EMA-Population ^g)	Region (Europa vs. andere)	Ethnie (weiß vs. andere)
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie												
ALCYONE	0,2105	n.d.	0,7540	0,0904	0,4993	0,8274	0,5172	0,0426	0,2136	0,1952	0,8660	0,9208
OCTANS	n.d.	0,2671	0,2550	0,8331	0,6156	0,0898	0,8626	0,3078	0,1631	0,0903	n.d.	n.d.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie												
ALCYONE	0,0782	n.d.	0,8984	0,0711	0,7778	0,5305	0,1662	0,0179	0,1859	0,2449	0,7456	0,8436
OCTANS	n.d.	0,2566	0,2170	0,3661	0,1203	0,2314	0,4197	0,3257	0,2964	0,0940	n.d.	n.d.
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie												
ALCYONE	0,9986	0,1469	0,8877	0,6280	0,9699	0,6559	0,9927	0,3097	0,9911	0,3348	0,7356	0,6280
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie												

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

Endpunkt Studie	Alter (3 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (2 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien) (>60ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktionsstatus (normal vs. beeinträchtigt ^{d)})	ISS-Stadium (Stadium I vs. II vs. III)	Myelom-Typ (nicht IgG vs IgG)	Zytopogenetisches Risiko zu Baseline (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (0 vs. ≥1)	EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" (EMA-Population ^f vs. Nicht EMA-Population ^g)	Region (Europa vs. andere)	Ethnie (weiß vs. andere)
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie												
ALCYONE	0,2133	n.d.	0,8766	0,6816	0,0745	0,0713	0,1184	0,6531	0,8991	0,1315	0,4665	0,4405
OCTANS	n.d.	0,5675	0,4313	0,8736	0,8175	0,8998	0,9430	0,0941	0,9164	0,4971	n.d.	n.d.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie												
ALCYONE	0,1182	n.d.	0,6684	0,1678	0,0833	0,3462	0,5677	0,7320	0,4742	0,2128	0,3856	0,4040
OCTANS	n.d.	0,2551	0,5193	0,7031	0,2035	0,5827	0,4455	0,0809	0,9140	0,4626	n.d.	n.d.
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie												
ALCYONE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
OCTANS	n.d.	0,7440	0,7392	n.d.	0,9927	n.d.	n.d.	0,0566	0,9918	n.d.	n.d.	n.d.
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome												
ALCYONE	0,3097	0,0433	0,2286	0,5567	0,0243	0,9210	0,1239	0,0652	0,4113	0,4378	0,9154	0,5567
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											

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

Endpunkt Studie	Alter (3 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (2 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien) (>60ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktionsstatus (normal vs. beeinträchtigt ^d)	ISS-Stadium (Stadium I vs. II vs. III)	Myelom-Typ (nicht IgG vs IgG)	Zytopogenetisches Risiko zu Baseline (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (0 vs. ≥1)	EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" (EMA-Population ^f vs. Nicht EMA-Population ^g)	Region (Europa vs. andere)	Ethnie (weiß vs. andere)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen												
ALCYONE	0,7937	n.d.	0,4703	0,8214	0,2678	0,2663	0,3097	0,9285	0,1663	0,8084	0,5461	0,1819
OCTANS	n.d.	0,1136	0,8815	0,8556	0,7356	0,5954	0,9910	0,6723	0,4637	0,3348	n.d.	n.d.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen												
ALCYONE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,9256	n.d.	n.d.
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											

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

Endpunkt Studie	Alter (3 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (2 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien) (>60ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktionsstatus (normal vs. beeinträchtigt ^{d)})	ISS-Stadium (Stadium I vs. II vs. III)	Myelom-Typ (nicht IgG vs IgG)	Zytopogenetisches Risiko zu Baseline (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (0 vs. ≥1)	EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" (EMA-Population ^f vs. Nicht EMA-Population ^g)	Region (Europa vs. andere)	Ethnie (weiß vs. andere)
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie												
ALCYONE	0,0596	n.d.	0,0840	0,9189	0,1760	0,0315	0,9466	0,7594	0,7932	0,2060	0,9416	0,5392
OCTANS	n.d.	0,8900	0,4139	0,7251	0,7148	0,8138	0,7601	0,1549	0,0157	0,1817	n.d.	n.d.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie												
ALCYONE	0,6267	n.d.	0,1167	0,3357	0,2279	0,1377	0,7978	0,9905	0,5657	0,4459	0,3794	0,5667
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Periphere Neuropathie												
ALCYONE	0,9999	n.d.	0,3072	n.d.	0,9899	n.d.	0,5064	0,9925	0,3717	0,9914	0,9919	1,0000
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Periphere Neuropathie												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
OCTANS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie												
ALCYONE	0,6710	n.d.	0,0234	0,5827	0,7333	0,2257	0,7859	0,4661	0,1714	0,1634	0,9217	0,9203
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie												
ALCYONE	0,4071	n.d.	0,1504	0,7662	0,9603	0,2153	0,8567	0,8047	0,2715	0,2422	0,7937	0,6250
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											

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

Endpunkt Studie	Alter (3 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (2 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien) (>60ml/min vs. ≤60 ml/min)	Leberfunktionsstatus (normal vs. beeinträchtigt ^d)	ISS-Stadium (Stadium I vs. II vs. III)	Myelom-Typ (nicht IgG vs IgG)	Zytopogenetisches Risiko zu Baseline (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (0 vs. ≥1)	EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" (EMA-Population ^f vs. Nicht EMA-Population ^g)	Region (Europa vs. andere)	Ethnie (weiß vs. andere)
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19												
ALCYONE	NA	n.d.	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - COVID-19												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - COVID-19												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - COVID-19												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B												
ALCYONE	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											

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

<p>Endpunkt Studie</p> <p>Alter (3 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)</p> <p>Alter (2 Kategorien) (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)</p> <p>Geschlecht (männlich vs. weiblich)</p> <p>Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien) (>60ml/min vs. ≤60 ml/min)</p> <p>Leberfunktionsstatus (normal vs. beeinträchtigt ^d)</p> <p>ISS-Stadium (Stadium I vs. II vs. III)</p> <p>Myelom-Typ (nicht IgG vs IgG)</p> <p>Zytopogenetisches Risiko zu Baseline (Hochrisiko ^e vs. Standardrisiko)</p> <p>ECOG-PS zu Baseline (0 vs. ≥1)</p> <p>EMA-Definition "ASCT-Nichteignung" (EMA-Population ^f vs. Nicht EMA-Population ^g)</p> <p>Region (Europa vs. andere)</p> <p>Ethnie (weiß vs. andere)</p>	<p>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B</p> <p>ALCYONE Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.</p> <p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: Finaler Datenschnitt ALCYONE (31.05.2023). c: Finaler Datenschnitt OCTANS (23.12.2022). 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</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; 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); vs. versus.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15) und Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).</p>
--	--

4.3.1.3.2.3.1 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – UE-Gesamtraten

Studie ALCYONE

Tabelle 4-171: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *UE, Gesamtraten*, Studie ALCYONE

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: $p=0,0130$								
weiß	285/293 (97,3%)	0,26 [0,20; 0,26]	291/302 (96,4%)	0,30 [0,26; 0,36]	1,35 [0,53; 3,40] $p=0,5274$	1,01 [0,98; 1,04] $p=0,5263$	0,90% [-1,90%; 3,70%] $p=0,5260$	1,13 [0,94; 1,35] $p=0,1826$
andere	53/53 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,07]	51/52 (98,1%)	0,12 [0,07; 0,20]	NA [NA; NA] NA	1,02 [0,98; 1,06] $p=0,3173$	1,90% [-1,80%; 5,70%] $p=0,3126$	2,40 [1,50; 3,85] $p=0,0003$
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: $p=0,0104$								
Hochrisiko	50/53 (94,3%)	0,49 [0,39; 0,53]	31/44 (70,5%)	0,72 [0,46; 3,25]	6,99 [1,84; 26,50] $p=0,0017$	1,34 [1,09; 1,64] $p=0,0047$	23,90% [9,00%; 38,70%] $p=0,0016$	1,70 [1,07; 2,70] $p=0,0243$
Standardrisiko	212/258 (82,2%)	0,79 [0,49; 1,18]	209/256 (81,6%)	0,85 [0,72; 0,95]	1,04 [0,66; 1,62] $p=0,8761$	1,01 [0,93; 1,09] $p=0,8760$	0,50% [-6,10%; 7,20%] $p=0,8760$	0,87 [0,71; 1,06] $p=0,1659$
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: $p=0,0313$								
>60 ml/min	105/200 (52,5%)	35,81 [25,99; 56,97]	54/210 (25,7%)	41,13 [41,13; NA]	3,19 [2,11; 4,84] $p < 0,0001$	2,04 [1,57; 2,66] $p < 0,0001$	26,80% [17,70%; 35,90%] $p < 0,0001$	1,41 [0,99; 2,01] $p=0,0569$
≤ 60 ml/min	81/146 (55,5%)	39,00 [12,75; 58,09]	63/144 (43,8%)	NA [9,56; NA]	1,60 [1,01; 2,55] $p=0,0462$	1,27 [1,00; 1,60] $p=0,0480$	11,70% [0,30%; 23,20%] $p=0,0443$	0,95 [0,67; 1,35] $p=0,7729$
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: $p=0,0324$								
0	3/78 (3,8%)	NA [NA; NA]	12/98 (12,2%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,08; 1,05] $p=0,0481$	0,31 [0,09; 1,07] $p=0,0649$	-8,40% [-16,20%; -0,60%] $p=0,0341$	0,29 [0,08; 1,03] $p=0,0564$
1-2	28/268 (10,4%)	NA [NA; NA]	21/256 (8,2%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,72; 2,36] $p=0,3781$	1,27 [0,74; 2,18] $p=0,3793$	2,20% [-2,70%; 7,20%] $p=0,3761$	0,59 [0,30; 1,16] $p=0,1280$

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

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0087								
0	6/78 (7,7%)	NA [NA; NA]	17/98 (17,3%)	45,47 [NA; NA]	0,40 [0,15; 1,06] p=0,0598	0,44 [0,18; 1,07] p=0,0707	-9,70% [-19,20%; -0,10%] p=0,0475	0,35 [0,13; 0,95] p=0,0396
1-2	40/268 (14,9%)	NA [NA; NA]	23/256 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,78 [1,03; 3,06] p=0,0368	1,66 [1,02; 2,69] p=0,0396	5,90% [0,40%; 11,50%] p=0,0349	1,11 [0,64; 1,93] p=0,7114

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-VMP an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison; vs.: versus.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE* in der Analyse der Subgruppe *Ethnie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0130. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,13 [0,94; 1,35]; p=0,1826). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,40 [1,50; 3,85]; p=0,0003). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

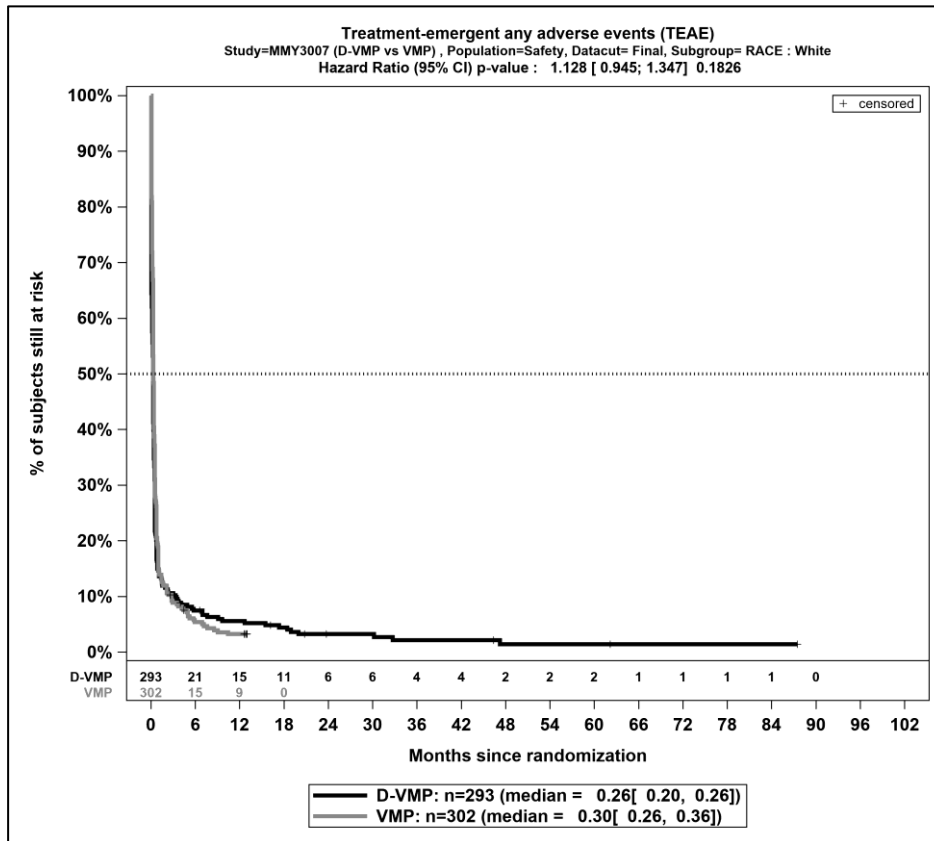
Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0104. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,70 [1,07; 2,70]; p=0,0243). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,71; 1,06]; p=0,1659). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0313. In der Kategorie *>60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,41 [0,99; 2,01]; p=0,0569). In der Kategorie *≤ 60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,95 [0,67; 1,35]; p=0,7729). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0324. In der Kategorie *0* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,29 [0,08; 1,03]; p=0,0564). In der Kategorie *1-2* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,59 [0,30; 1,16]; p=0,1280). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0087. In der Kategorie *0* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,35 [0,13; 0,95]; p=0,0396). In der Kategorie *1-2* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,11 [0,64; 1,93]; p=0,7114). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

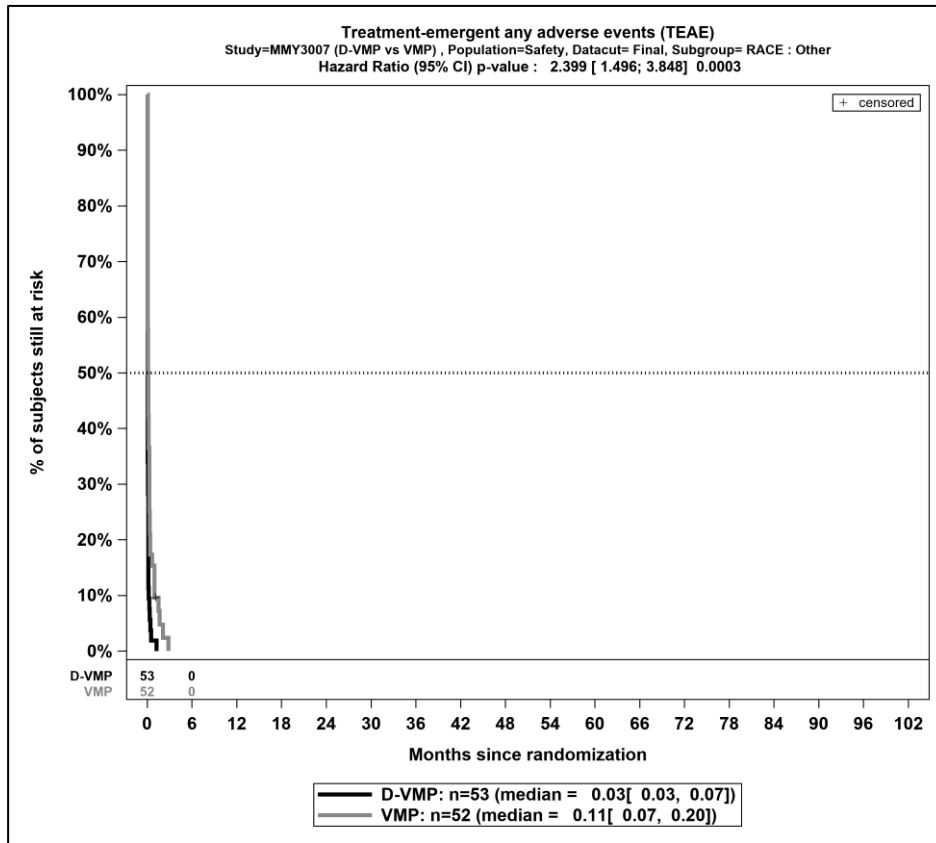
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, *Gesamtraten* der Studie ALCYONE für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-279 bis Abbildung 4-287.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

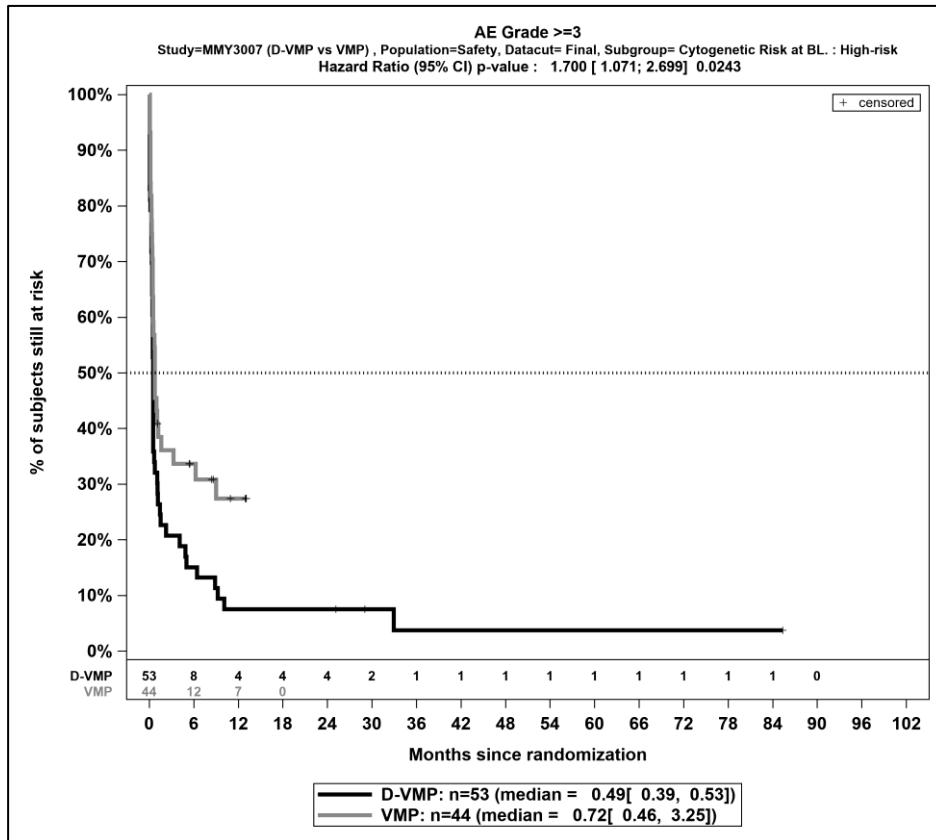
Abbildung 4-278: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE*, Safety-Population; Subgruppe *Ethnie*, Kategorie *weiß*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

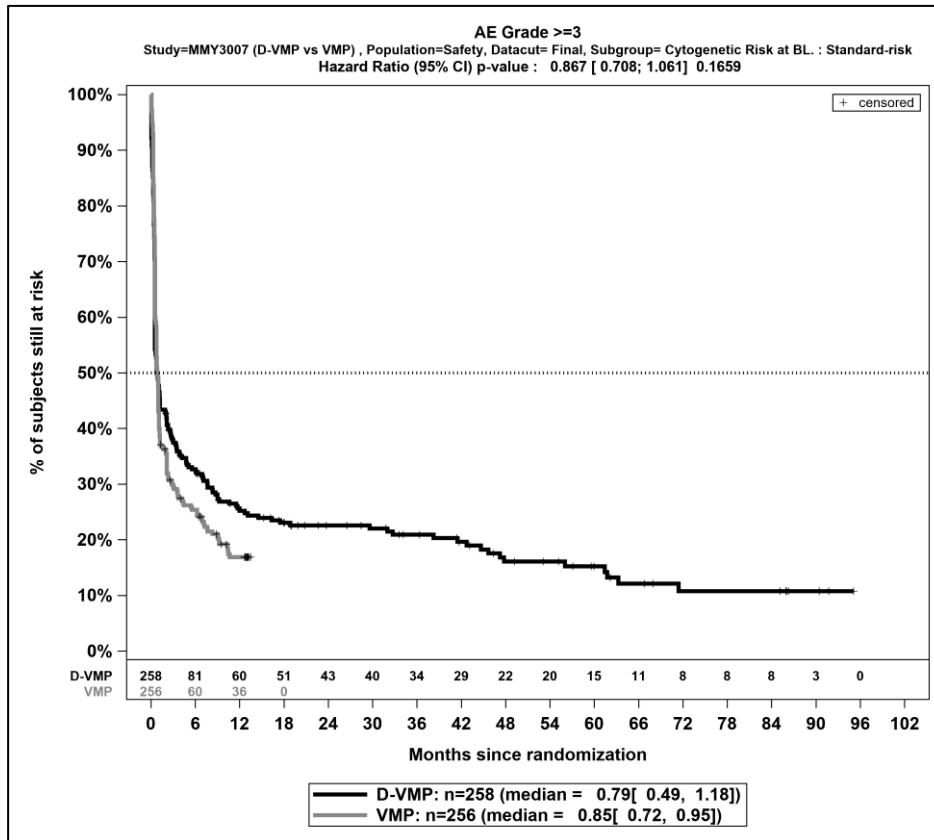
Abbildung 4-279: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE*, Safety-Population; Subgruppe *Ethnie*, Kategorie *andere*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

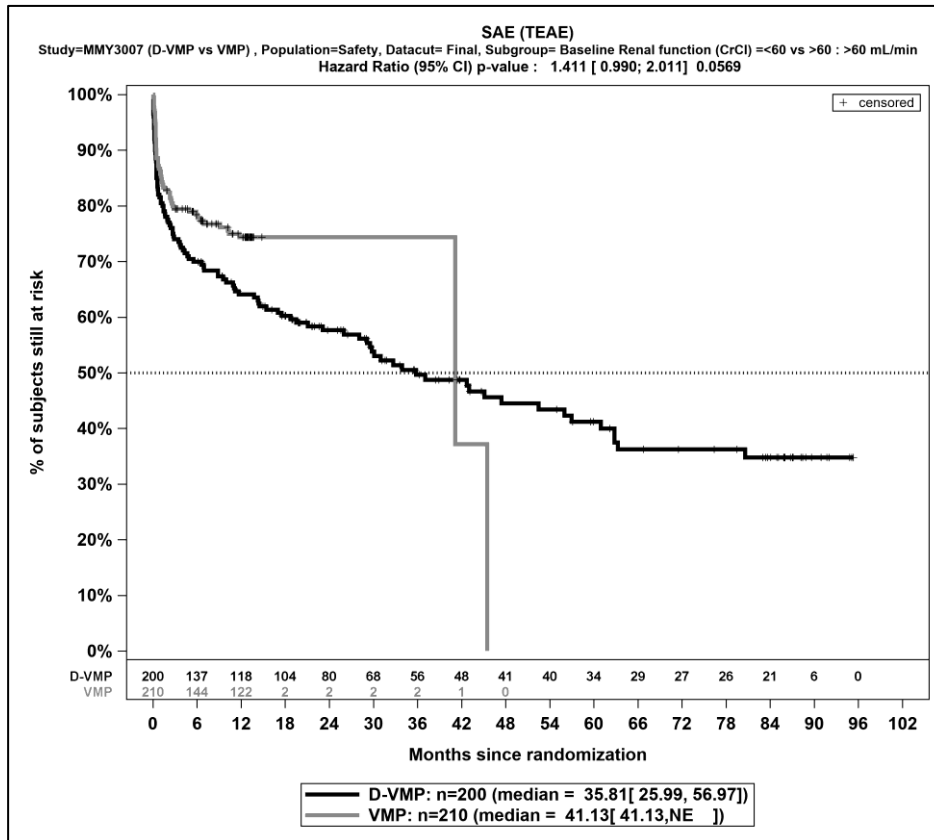
Abbildung 4-280: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, Safety-Population; Subgruppe *Zytogenetisches Risiko zu Baseline*, Kategorie *Hochrisiko*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

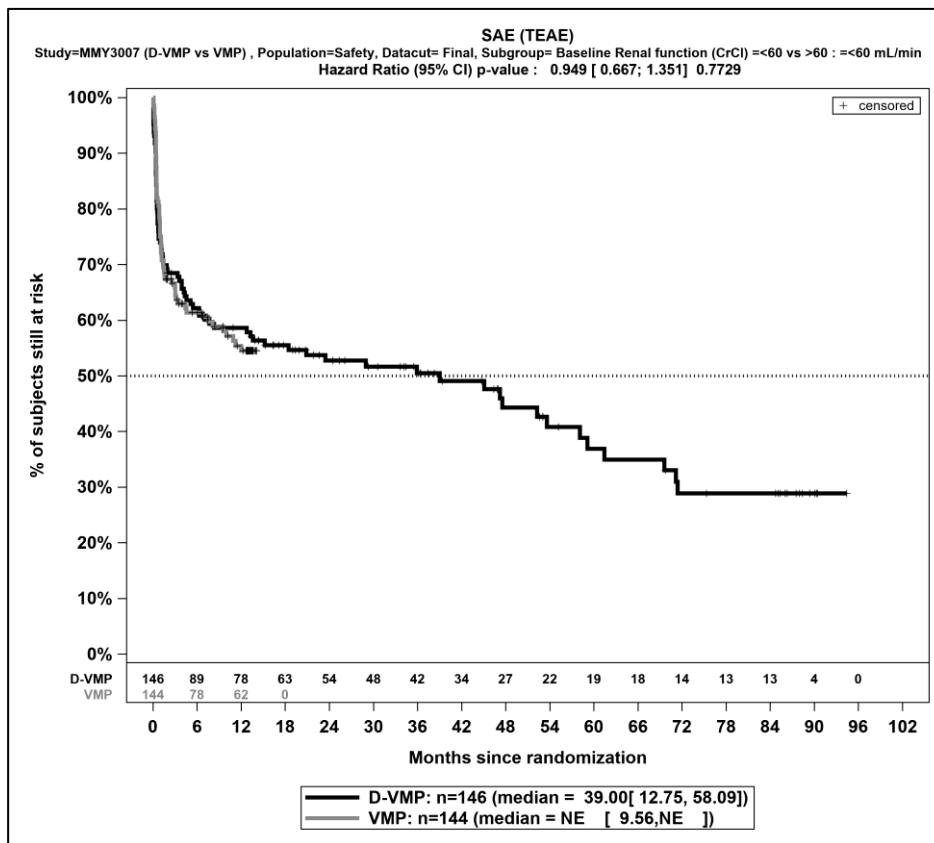
Abbildung 4-281: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, Safety-Population; Subgruppe *Zytogenetisches Risiko zu Baseline*, Kategorie *Standardrisiko*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

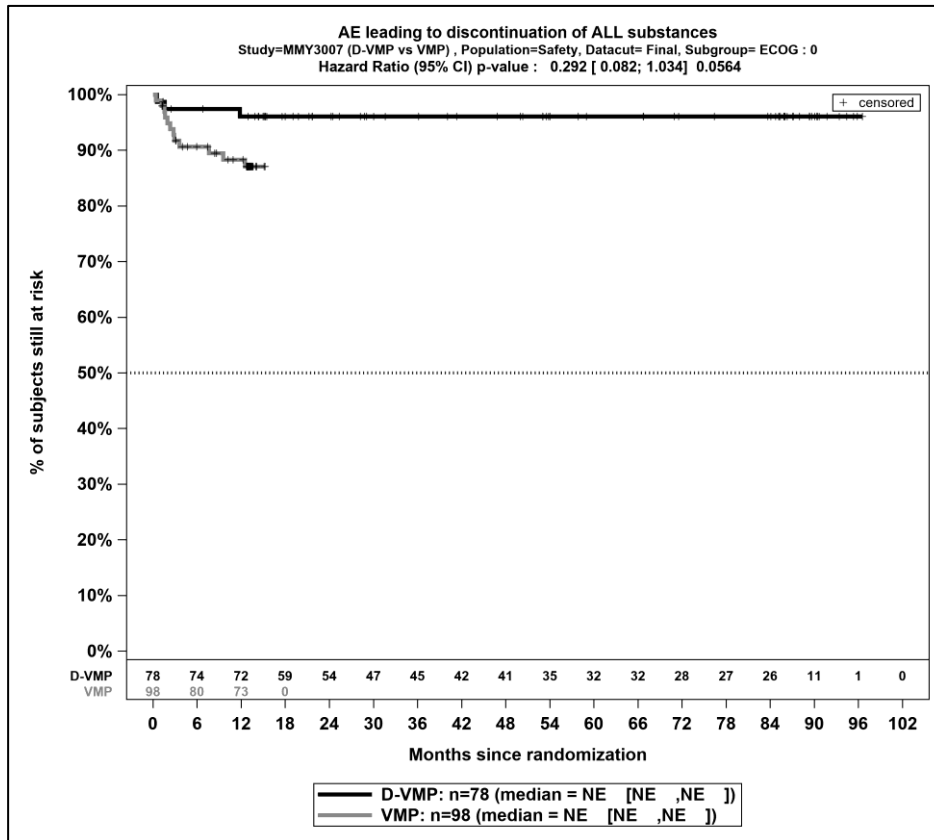
Abbildung 4-282: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE*, Safety-Population; Subgruppe *Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)*, Kategorie *>60 ml/min*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

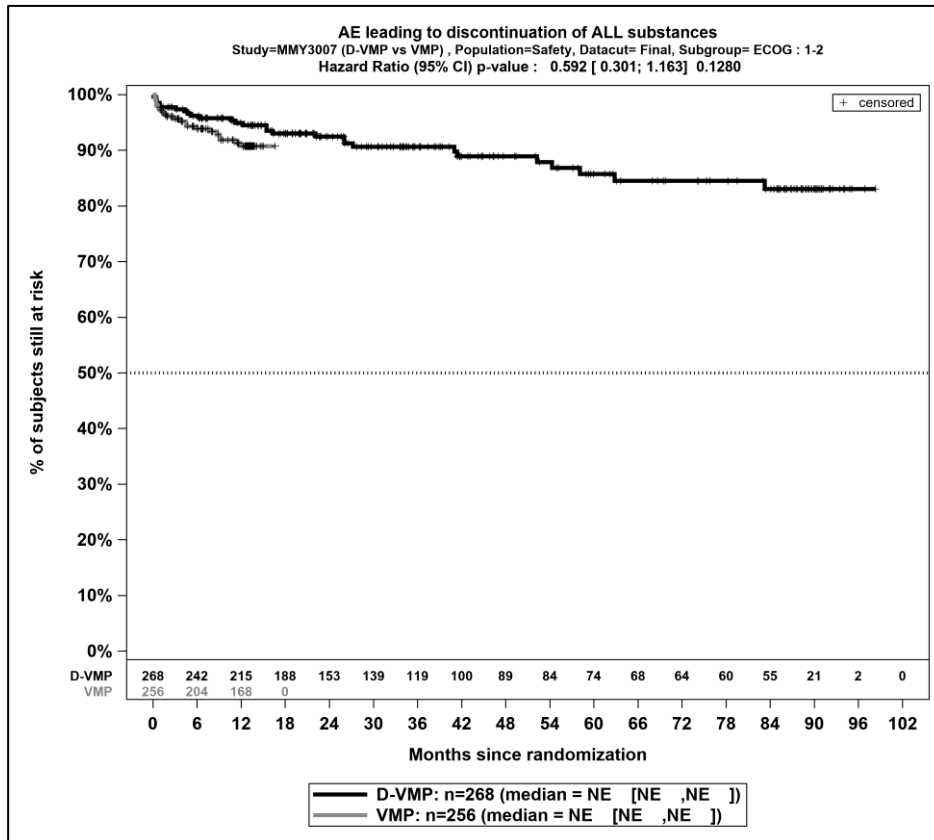
Abbildung 4-283: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE*, Safety-Population; Subgruppe *Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)*, Kategorie ≤ 60 ml/min, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

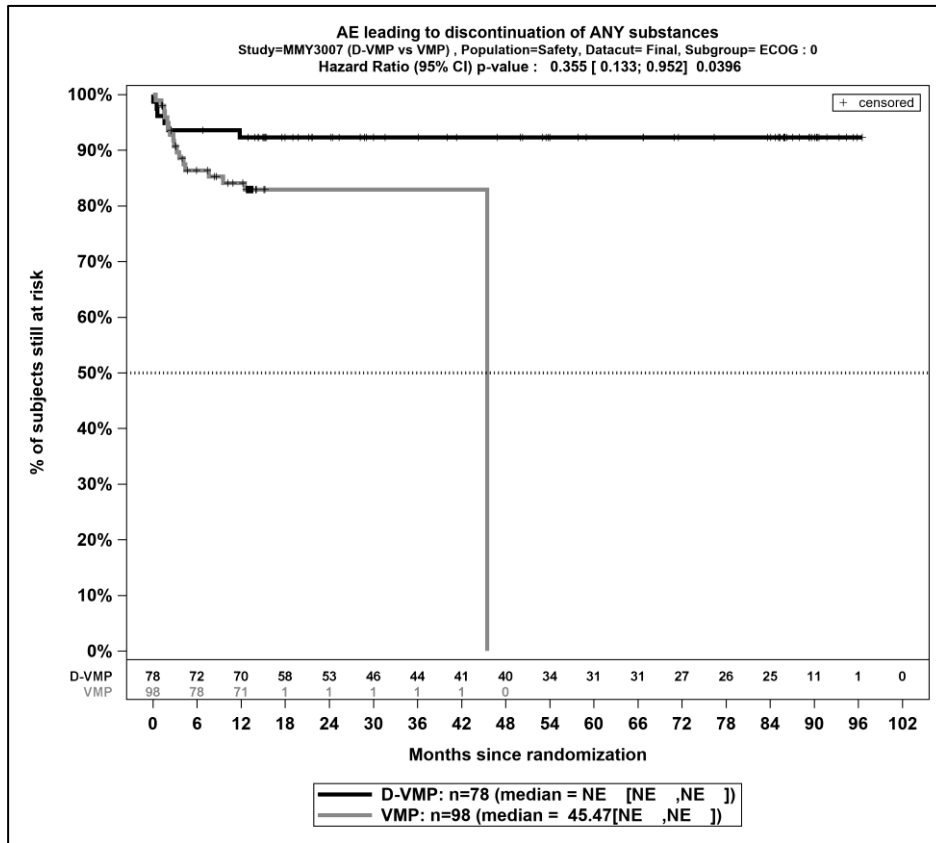
Abbildung 4-284: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)*, Safety-Population; Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline, Kategorie 0*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

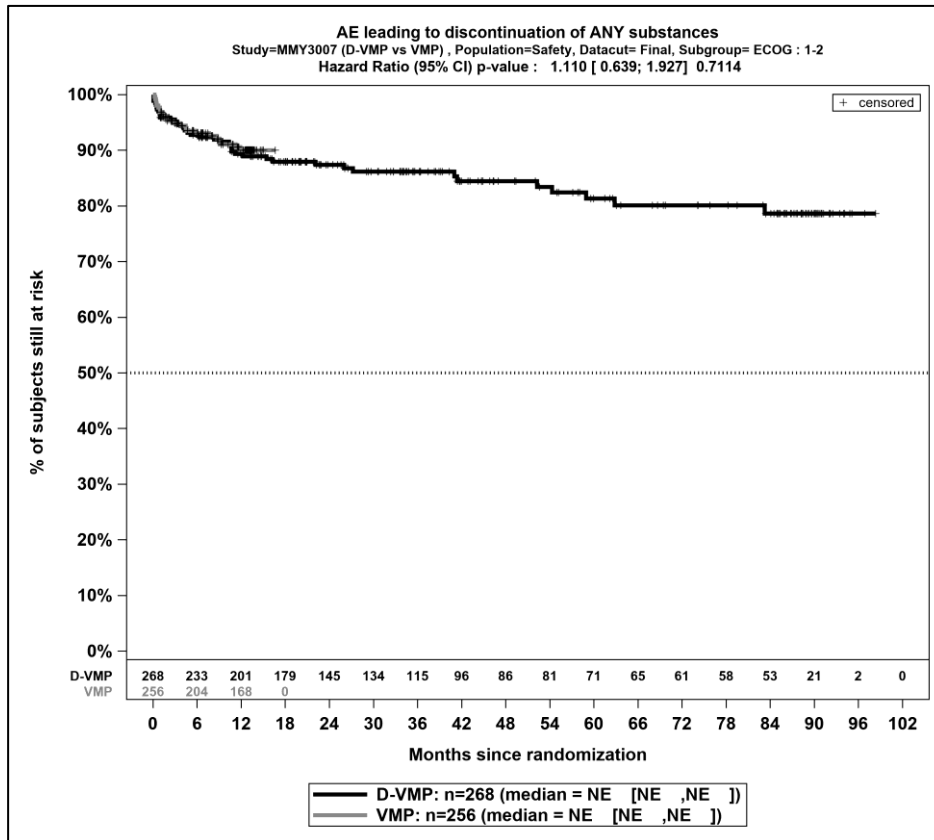
Abbildung 4-285: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)*, Safety-Population; Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline, Kategorie 1-2*, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-286: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)*, Safety-Population; Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline, Kategorie 0*, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-287: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)*, Safety-Population; Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline, Kategorie 1-2*, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*

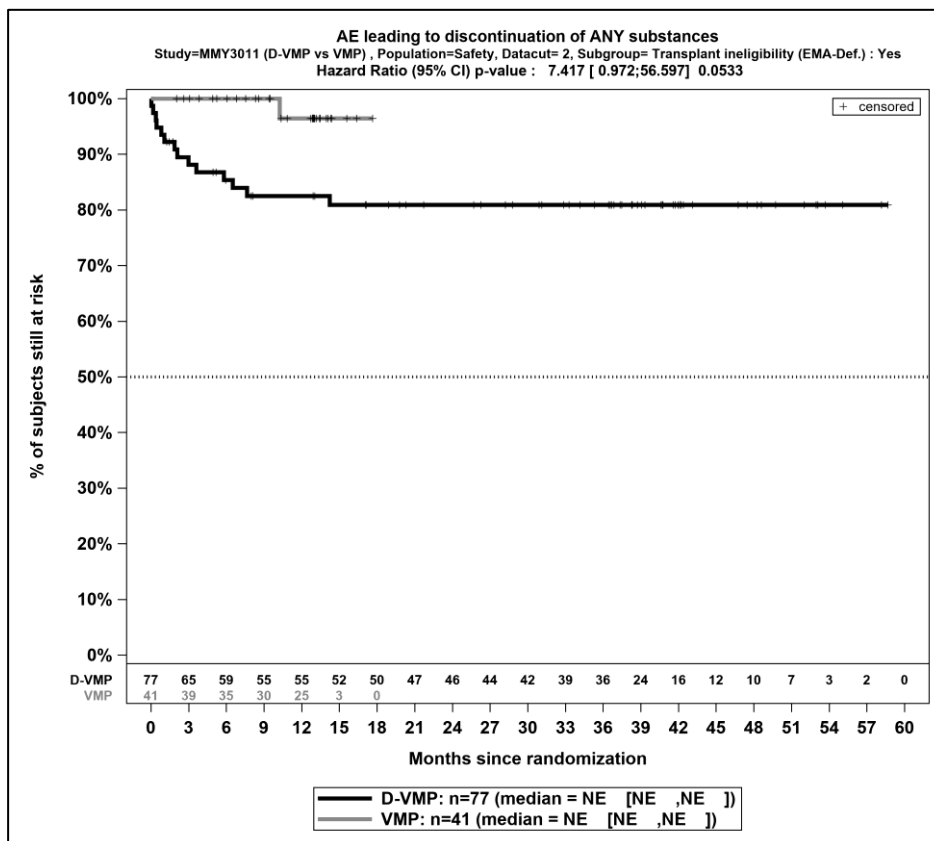
Studie OCTANS

Tabelle 4-172: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *UE, Gesamtraten*, Studie OCTANS

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: $p=0,0217$								
EMA-Population	14/77 (18,2%)	NA [NA; NA]	1/41 (2,4%)	NA [NA; NA]	8,89 [1,13; 70,24] $p=0,0149$	7,46 [1,02; 54,70] $p=0,0482$	15,70% [5,90%; 25,60%] $p=0,0017$	7,42 [0,97; 56,60] $p=0,0533$
Nicht EMA-Population	6/67 (9,0%)	NA [NA; NA]	5/30 (16,7%)	17,48 [NA; NA]	0,49 [0,14; 1,76] $p=0,2707$	0,54 [0,18; 1,62] $p=0,2710$	-7,70% [-22,70%; 7,30%] $p=0,3132$	0,34 [0,09; 1,24] $p=0,1017$
<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-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66) .</p>								

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* (≥ 1 Therapiekomponente) in der Analyse der Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0217. In der Kategorie *EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=7,42 [0,97; 56,60]; p=0,0533). In der Kategorie *Nicht EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,34 [0,09; 1,24]; p=0,1017). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

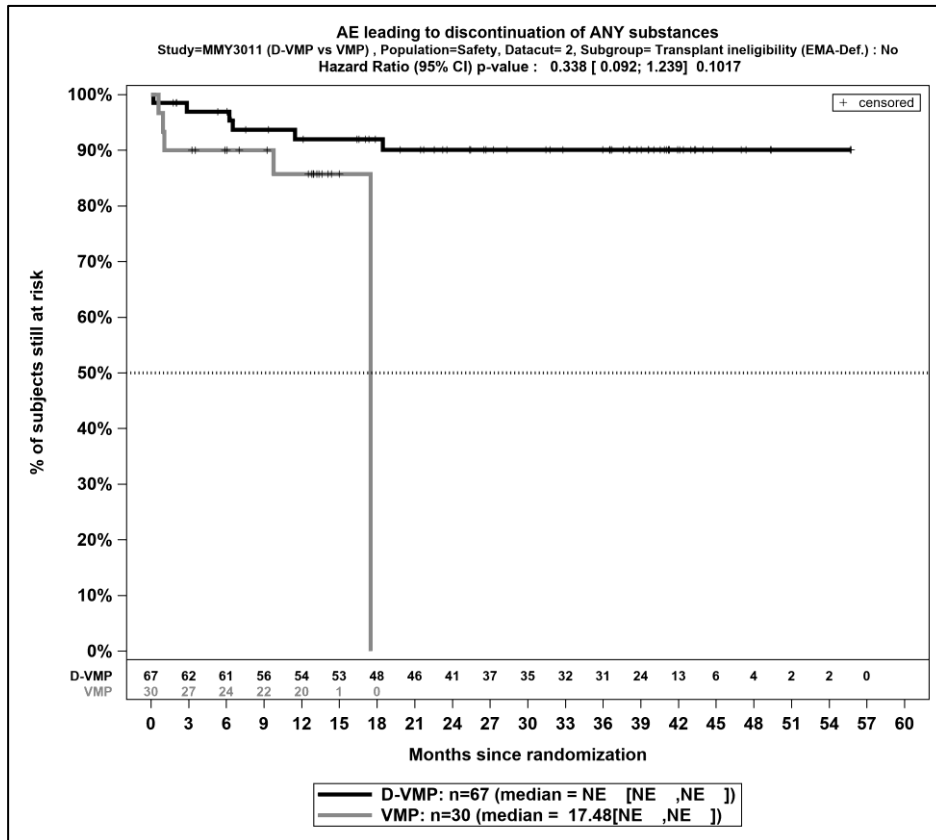
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, Gesamtraten* der Studie OCTANS für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-288 und Abbildung 4-289.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-288: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* (≥ 1 Therapiekomponente), Safety-Population; Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *EMA-Population*, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-289: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)*, Safety-Population; Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *Nicht EMA-Population*, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

4.3.1.3.2.3.2 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – UE-Signifikante SOC

Studie ALCYONE

Tabelle 4-173: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Jegliche UE, signifikante SOC*, Studie ALCYONE

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Jegliche UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: $p=0,0242$								
Standardrisiko	113/258 (43,8%)	57,07 [33,05; NA]	58/256 (22,7%)	NA [NA; NA]	2,66 [1,81; 3,90] $p < 0,0001$	1,93 [1,48; 2,52] $p < 0,0001$	21,10% [13,20%; 29,10%] $p < 0,0001$	1,67 [1,20; 2,32] $p = 0,0026$
Hochrisiko	29/53 (54,7%)	14,03 [1,64; 38,24]	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	9,43 [3,21; 27,66] $p < 0,0001$	4,82 [2,04; 11,39] $p = 0,0003$	43,40% [27,00%; 59,70%] $p < 0,0001$	4,84 [1,82; 12,85] $p = 0,0016$
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Jegliche UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: $p=0,0440$								
II	74/139 (53,2%)	19,78 [10,58; 48,26]	30/160 (18,8%)	NA [NA; NA]	4,93 [2,94; 8,28] $p < 0,0001$	2,84 [1,98; 4,06] $p < 0,0001$	34,50% [24,20%; 44,80%] $p < 0,0001$	2,68 [1,72; 4,17] $p < 0,0001$
III	44/139 (31,7%)	NA [61,21; NA]	27/127 (21,3%)	NA [NA; NA]	1,72 [0,98; 2,99] $p = 0,0560$	1,49 [0,98; 2,25] $p = 0,0597$	10,40% [-0,10%; 20,90%] $p = 0,0525$	1,14 [0,68; 1,89] $p = 0,6197$
I	36/68 (52,9%)	26,02 [8,84; NA]	17/67 (25,4%)	NA [NA; NA]	3,31 [1,60; 6,85] $p = 0,0011$	2,09 [1,31; 3,33] $p = 0,0021$	27,60% [11,80%; 43,40%] $p = 0,0006$	2,00 [1,09; 3,67] $p = 0,0248$
Gefäßerkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: $p=0,0276$								
>60 ml/min	62/200 (31,0%)	NA [65,31; NA]	24/210 (11,4%)	NA [NA; NA]	3,48 [2,07; 5,86] $p < 0,0001$	2,71 [1,76; 4,17] $p < 0,0001$	19,60% [11,90%; 27,30%] $p < 0,0001$	2,10 [1,28; 3,46] $p = 0,0035$
≤60 ml/min	42/146 (28,8%)	NA [NA; NA]	29/144 (20,1%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,93; 2,75] $p = 0,0881$	1,43 [0,94; 2,16] $p = 0,0909$	8,60% [-1,20%; 18,50%] $p = 0,0857$	1,09 [0,66; 1,79] $p = 0,7379$
Gefäßerkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: $p=0,0228$								
männlich	53/159 (33,3%)	NA [65,31; NA]	19/166 (11,4%)	NA [NA; NA]	3,87 [2,17; 6,91] $p < 0,0001$	2,91 [1,81; 4,69] $p < 0,0001$	21,90% [13,10%; 30,70%] $p < 0,0001$	2,63 [1,53; 4,51] $p = 0,0005$

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

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
weiblich	51/187 (27,3%)	NA [NA; NA]	34/188 (18,1%)	NA [NA; NA]	1,70 [1,04; 2,78] p=0,0338	1,51 [1,03; 2,21] p=0,0359	9,20% [0,80%; 17,60%] p=0,0326	1,00 [0,62; 1,60] p=0,9895

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-VMP an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).

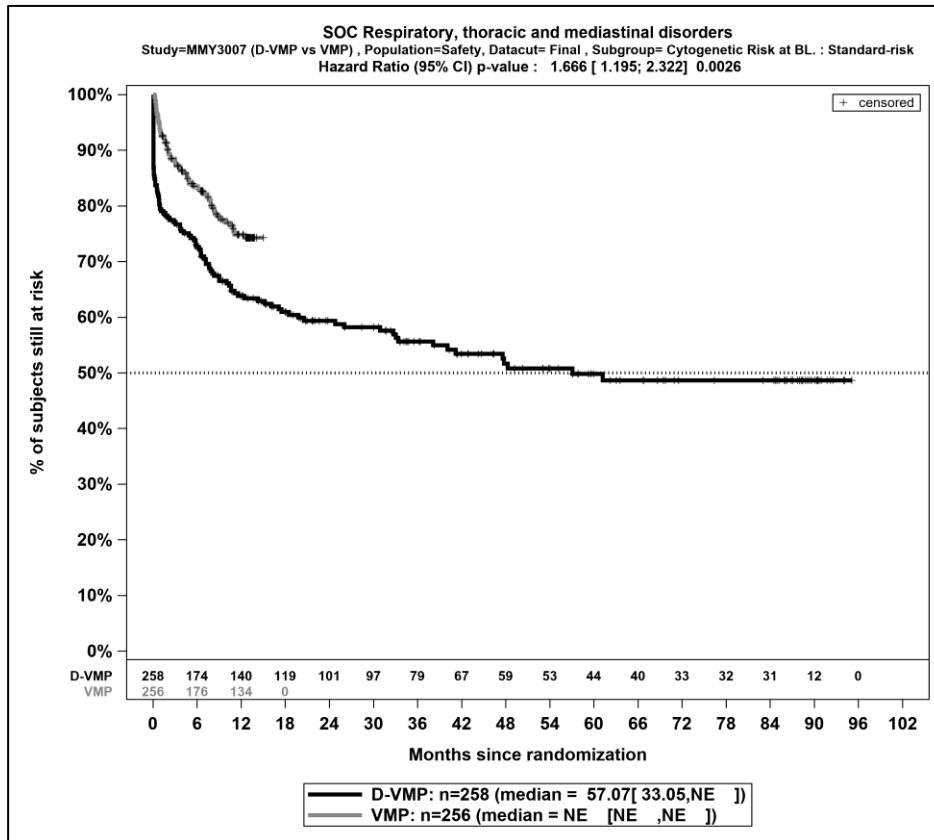
Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Jegliche UE)* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0242. In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,67 [1,20; 2,32]; p=0,0026). In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,84 [1,82; 12,85]; p=0,0016). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Jegliche UE)* in der Analyse der Subgruppe *ISS-Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0440. In der Kategorie *II* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,68 [1,72; 4,17]; p<0,0001). In der Kategorie *III* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,68; 1,89]; p=0,6197). In der Kategorie *I* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,00 [1,09; 3,67]; p=0,0248). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gefäßerkrankungen (Jegliche UE)* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0276. In der Kategorie *>60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,10 [1,28; 3,46]; p=0,0035). In der Kategorie *≤60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,09 [0,66; 1,79]; p=0,7379). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gefäßerkrankungen (Jegliche UE)* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0228. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,63 [1,53; 4,51]; p=0,0005). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,00 [0,62; 1,60]; p=0,9895). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

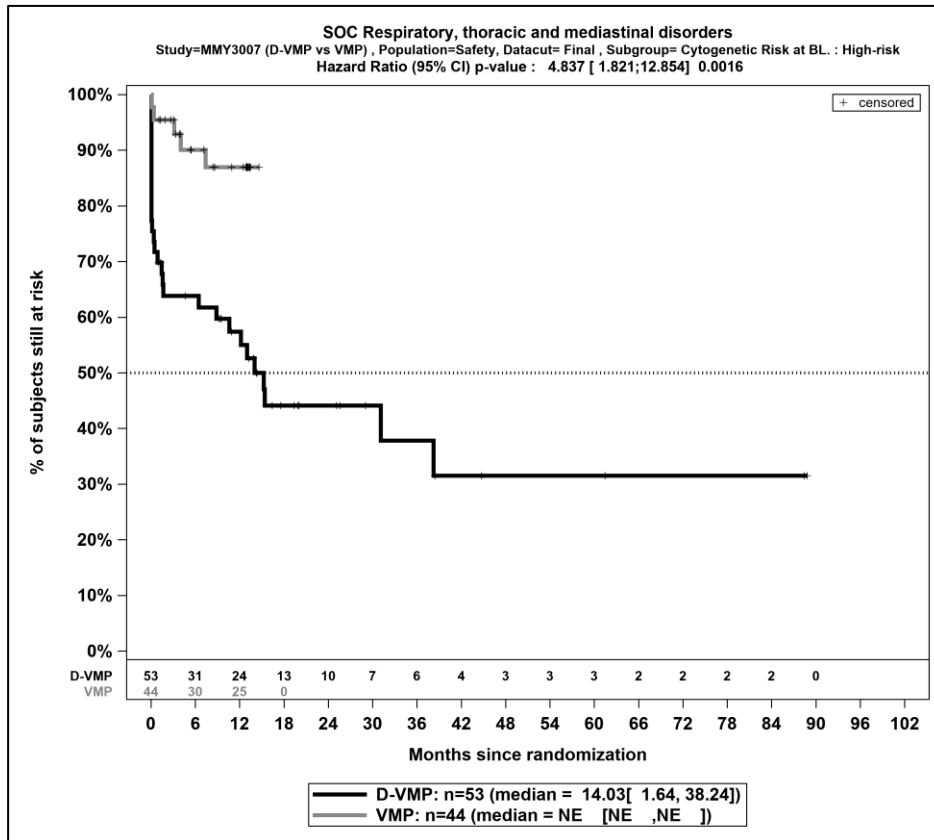
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *jegliche UE, signifikante SOC* der Studie ALCYONE für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-290 bis Abbildung 4-298.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

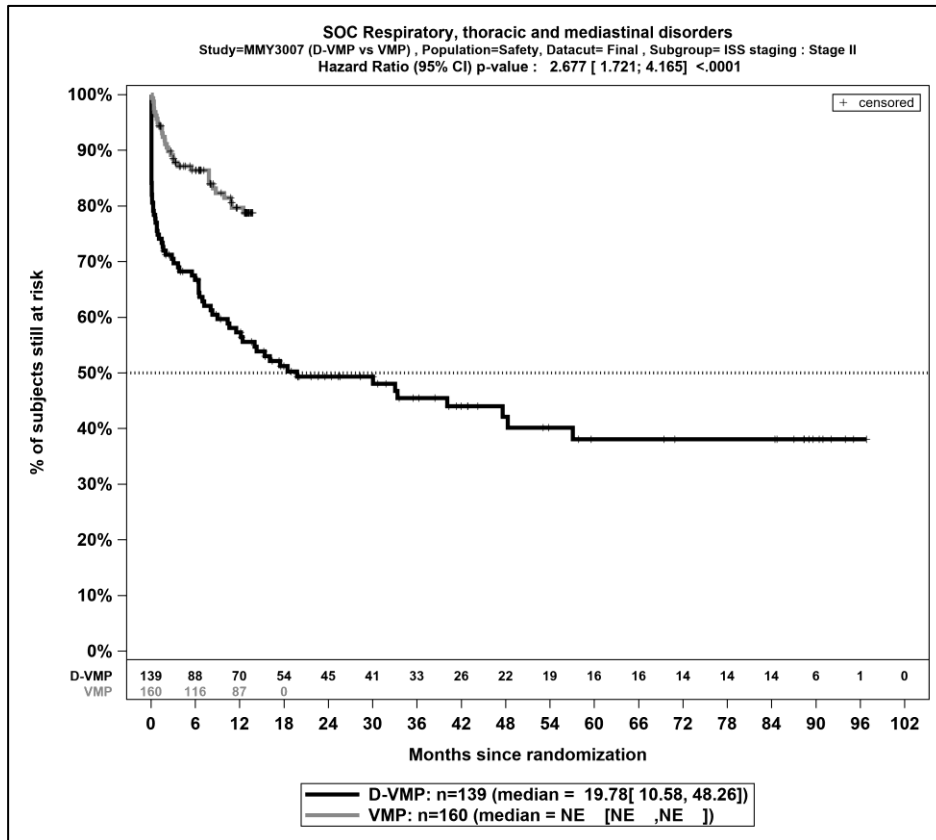
Abbildung 4-290: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*, Safety-Population; Subgruppe *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Standardrisiko*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

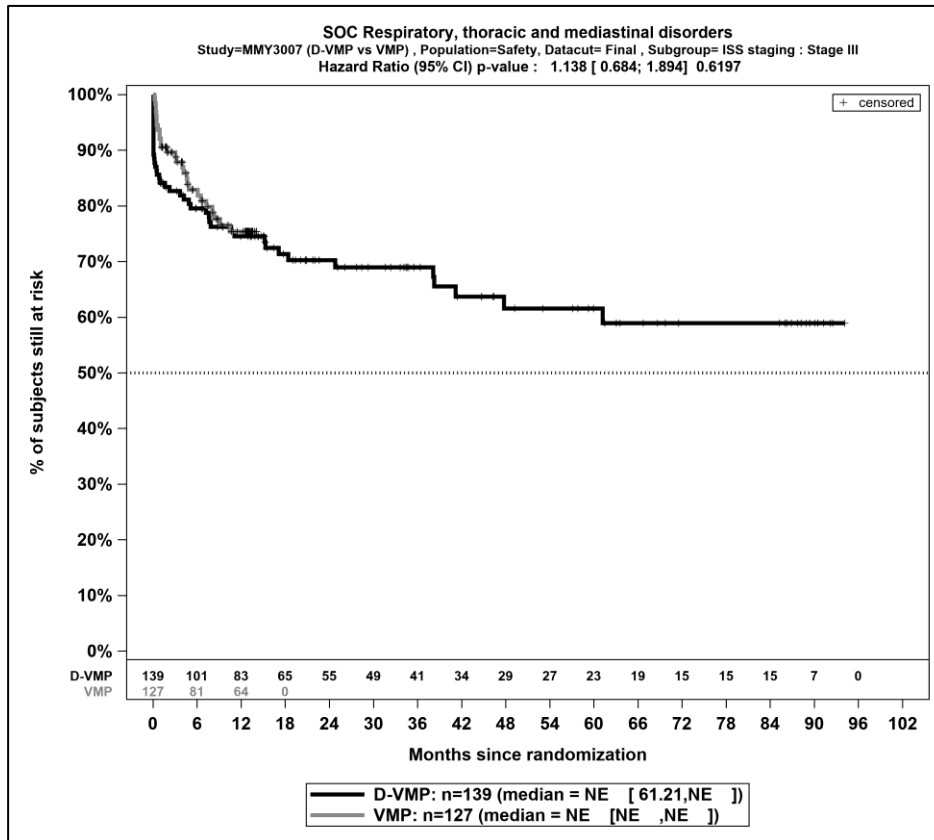
Abbildung 4-291: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*, Safety-Population; Subgruppe *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Hochrisiko*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

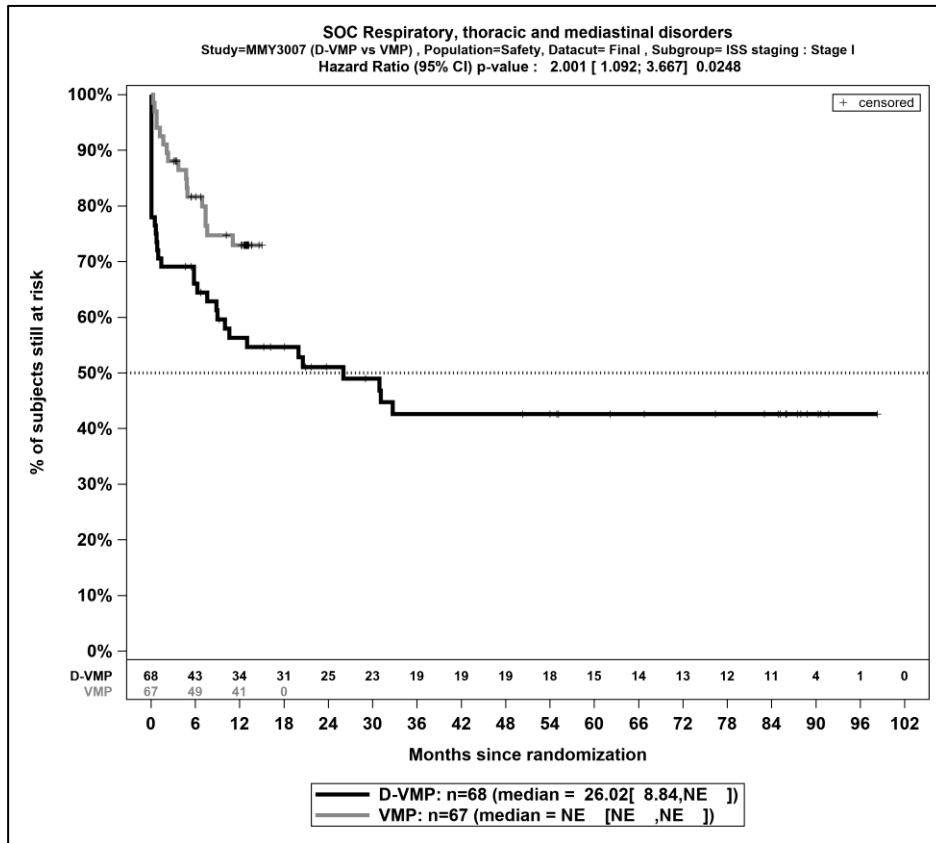
Abbildung 4-292: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*, Safety-Population; Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie II, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

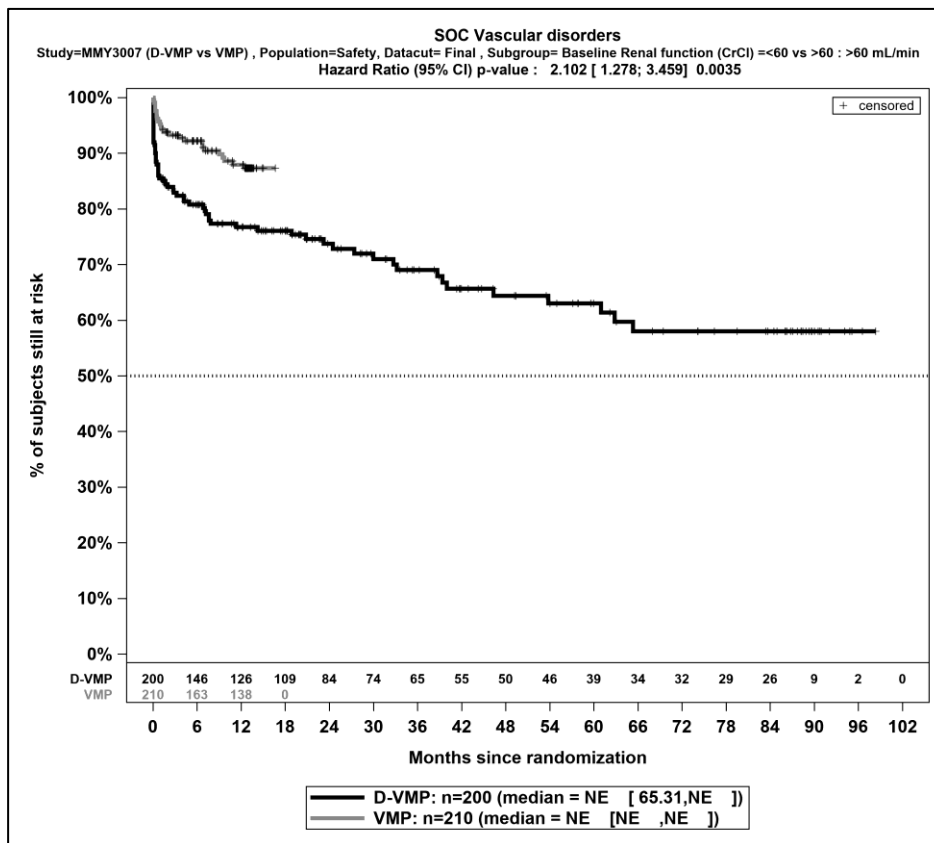
Abbildung 4-293: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE –Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*, Safety-Population; Subgruppe *ISS-Stadium, Kategorie III*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

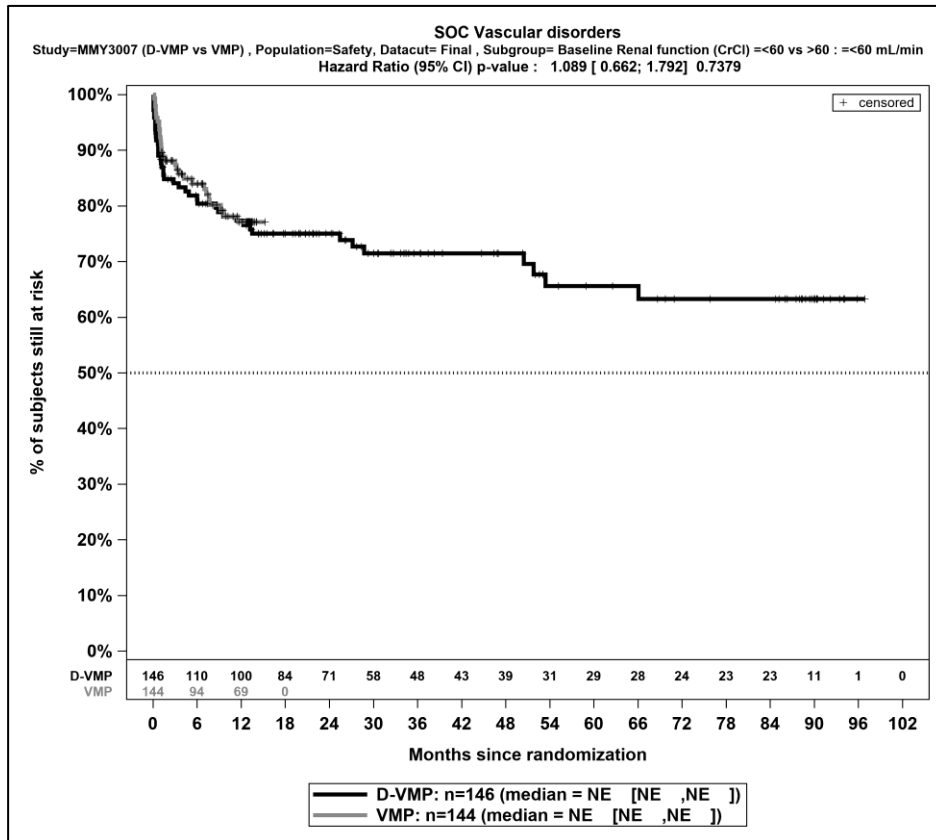
Abbildung 4-294: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE –Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*, Safety-Population; Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie I, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

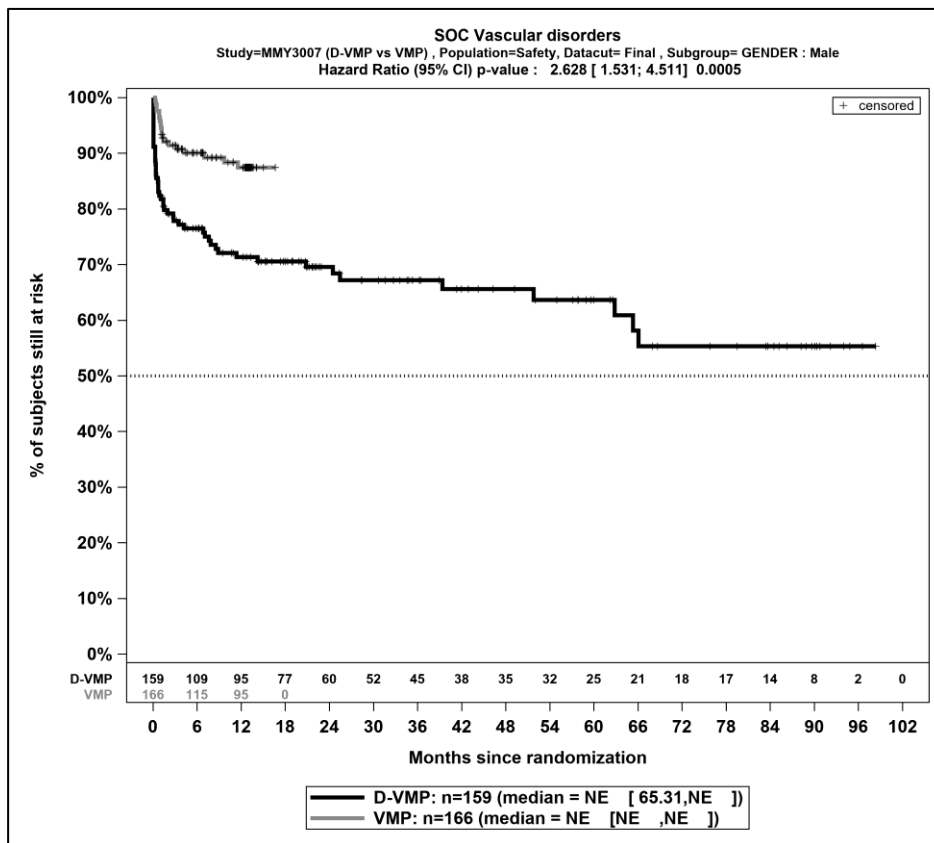
Abbildung 4-295: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE –Gefäßerkrankungen*, Safety-Population; Subgruppe *Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)*, Kategorie *>60 ml/min*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

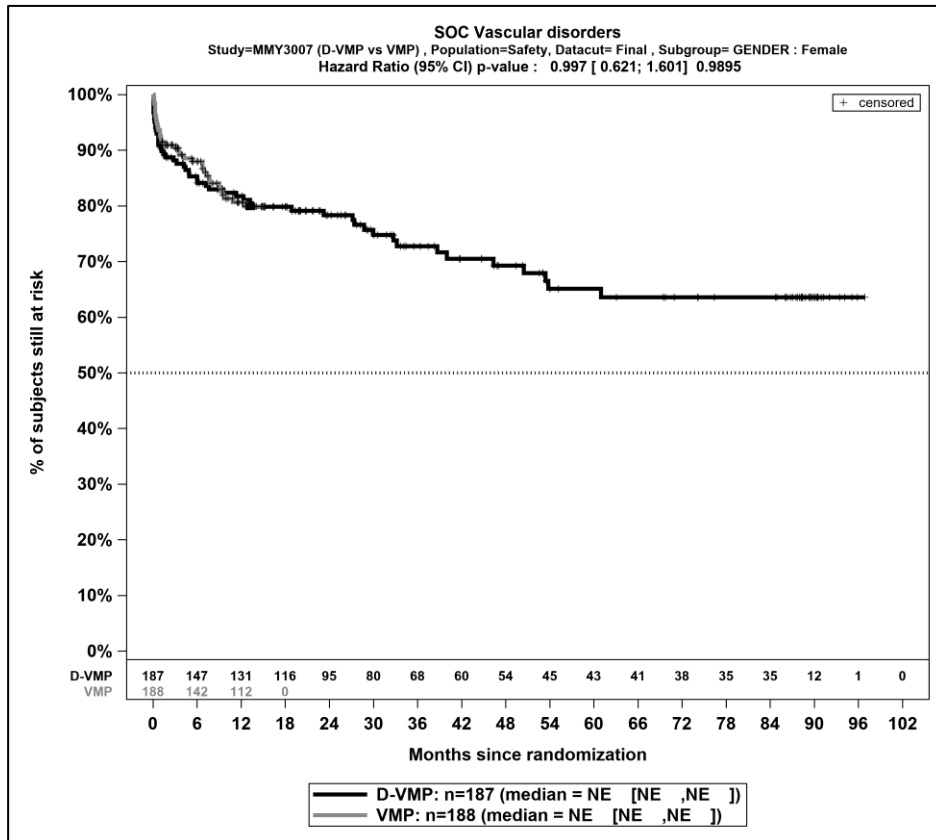
Abbildung 4-296: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – Gefäßerkrankungen*, Safety-Population; Subgruppe *Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)*, Kategorie ≤ 60 ml/min, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-297: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE –Gefäßerkrankungen*, Safety-Population; Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-298: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE –Gefäßerkrankungen*, Safety-Population; Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

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

Tabelle 4-174: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *schwerwiegende UE, signifikante SOC*, Studie ALCYONE

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende UE), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: $p=0,0337$								
EMA-Population	89/271 (32,8%)	83,28 [63,28; NA]	30/269 (11,2%)	NA [NA; NA]	3,90 [2,47; 6,15] $p < 0,0001$	2,94 [2,02; 4,30] $p < 0,0001$	21,70% [14,90%; 28,40%] $p < 0,0001$	2,15 [1,39; 3,32] $p = 0,0006$
Nicht EMA-Population	16/75 (21,3%)	NA [NA; NA]	13/85 (15,3%)	41,13 [NA; NA]	1,50 [0,67; 3,37] $p = 0,3239$	1,40 [0,72; 2,71] $p = 0,3250$	6,00% [-6,00%; 18,10%] $p = 0,3248$	0,92 [0,41; 2,05] $p = 0,8360$
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende UE), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: $p=0,0422$								
1-2	84/268 (31,3%)	83,28 [62,82; NA]	27/256 (10,5%)	41,13 [NA; NA]	3,87 [2,41; 6,23] $p < 0,0001$	2,97 [2,00; 4,43] $p < 0,0001$	20,80% [14,10%; 27,50%] $p < 0,0001$	2,15 [1,36; 3,39] $p = 0,0010$
0	21/78 (26,9%)	NA [NA; NA]	16/98 (16,3%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,91; 3,93] $p = 0,0875$	1,65 [0,93; 2,94] $p = 0,0901$	10,60% [-1,70%; 22,90%] $p = 0,0904$	1,13 [0,56; 2,29] $p = 0,7396$
<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-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>								

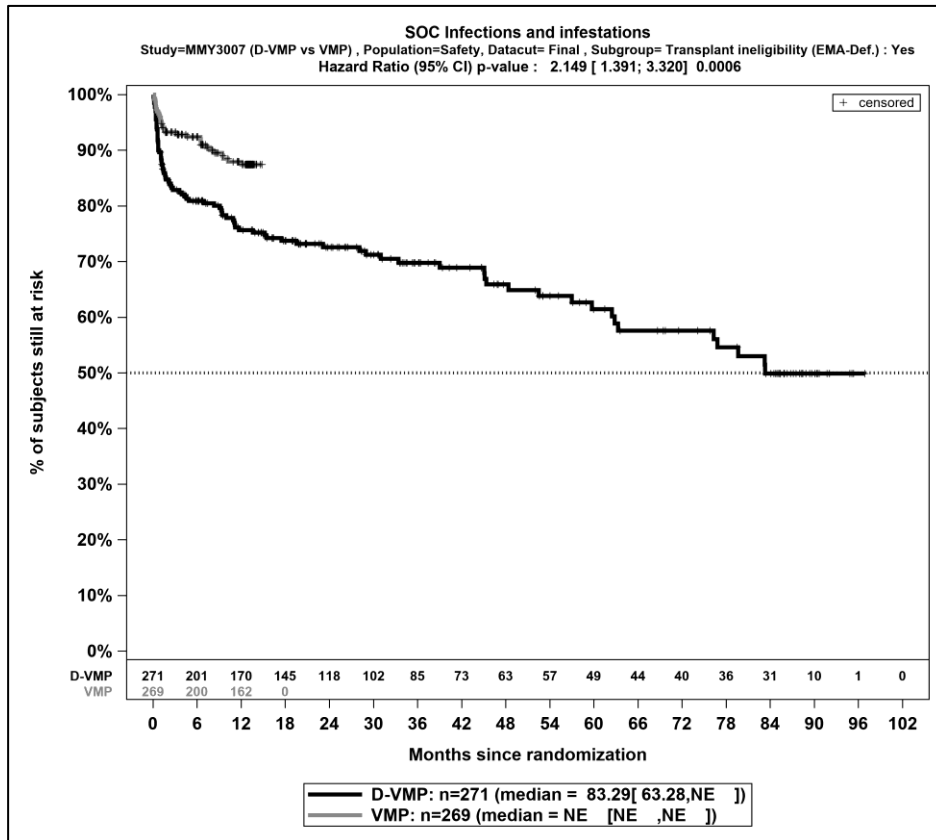
Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende UE)* in der Analyse der Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0337. In der Kategorie *EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,15 [1,39; 3,32]; p=0,0006). In der Kategorie *Nicht EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,92 [0,41; 2,05]; p=0,8360). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende UE)* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0422. In der Kategorie *1-2* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,15 [1,36; 3,39]; p=0,0010). In der Kategorie *0* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,13 [0,56; 2,29]; p=0,7396). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für die signifikanten SOC für *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* liegen keine signifikanten Subgruppeninteraktionen vor.

Es ergeben sich keine signifikanten SOC und PT für *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)*.

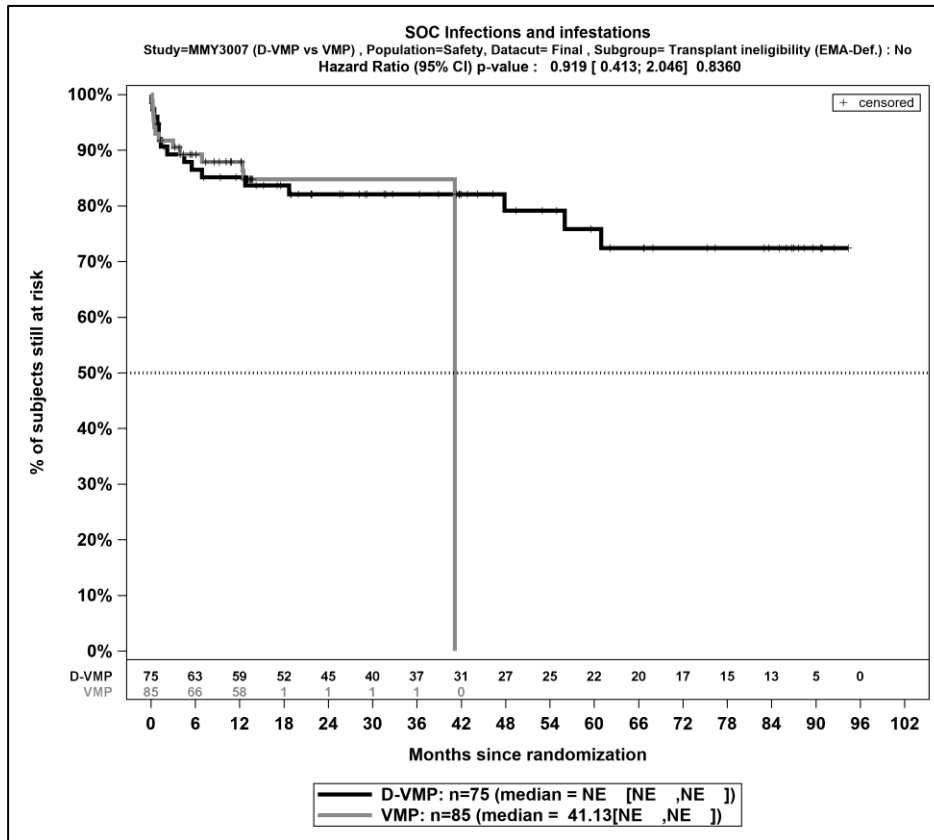
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *schwerwiegende UE, signifikante SOC* der Studie ALCYONE für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-299 bis Abbildung 4-302.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

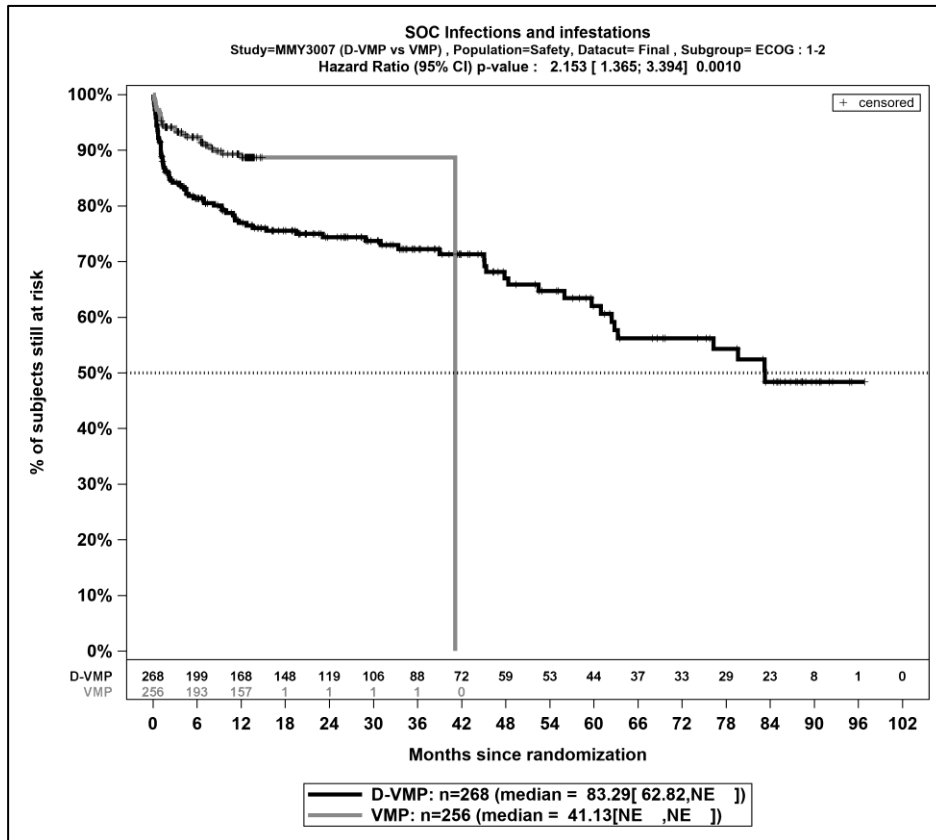
Abbildung 4-299: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE –Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population; Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *EMA-Population*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

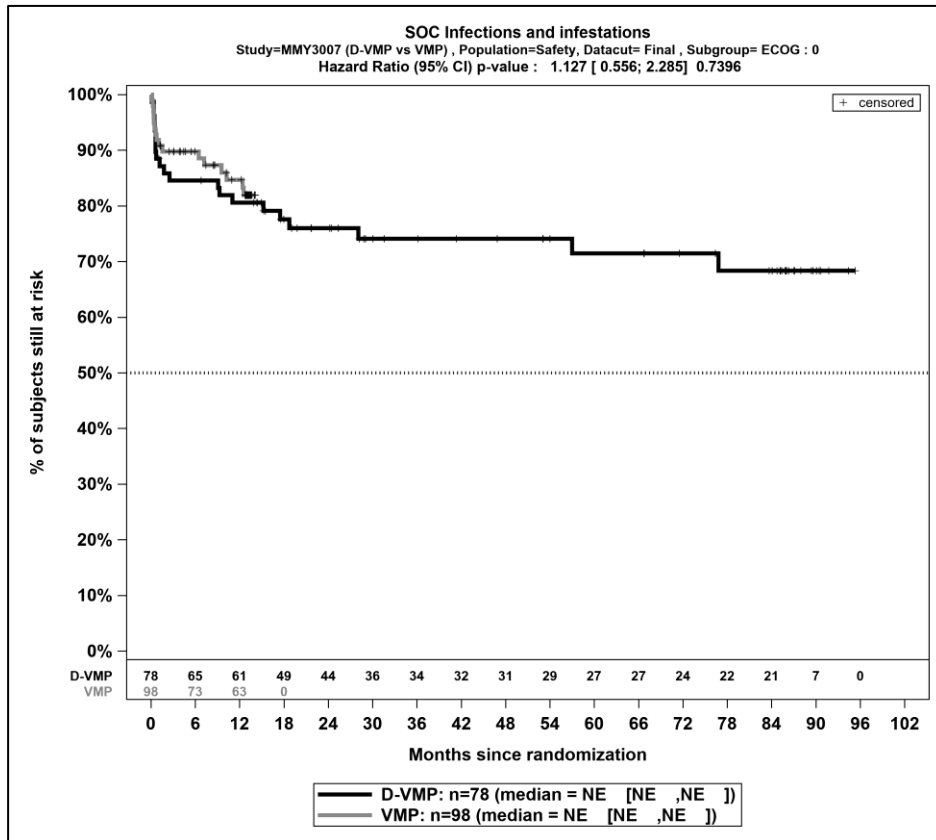
Abbildung 4-300: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE –Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population; Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *Nicht EMA-Population*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-301: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE –Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population; Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline*, Kategorie 1-2, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-302: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE –Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population; Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline*, Kategorie 0, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

Studie OCTANS

Für die Studie OCTANS ergeben sich für diesen Endpunkt keine signifikanten Subgruppen mit $p < 0,05$.

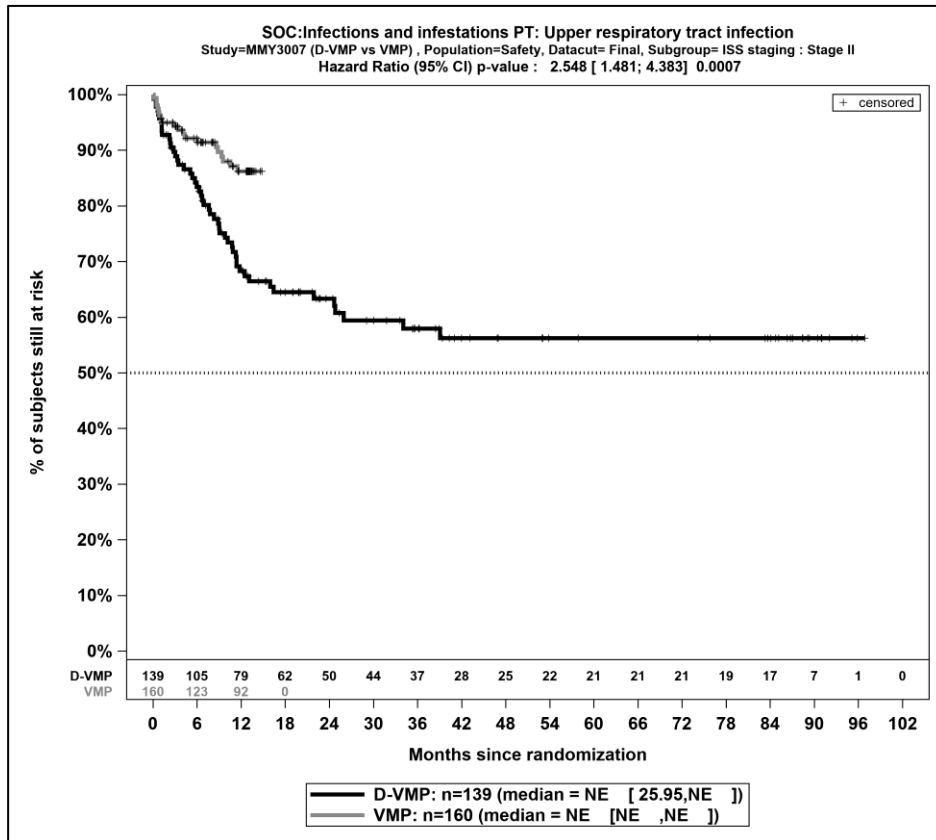
4.3.1.3.2.3.3 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – UE-Signifikante PT**Studie ALCYONE**Tabelle 4-175: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Jegliche UE, signifikante PT*, Studie ALCYONE

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: $p=0,0478$								
II	50/139 (36,0%)	NA [25,95; NA]	19/160 (11,9%)	NA [NA; NA]	4,17 [2,31; 7,53] $p < 0,0001$	3,03 [1,88; 4,88] $p < 0,0001$	24,10% [14,70%; 33,50%] $p < 0,0001$	2,55 [1,48; 4,38] $p = 0,0007$
III	30/139 (21,6%)	NA [NA; NA]	20/127 (15,7%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,79; 2,75] $p = 0,2246$	1,37 [0,82; 2,29] $p = 0,2277$	5,80% [-3,50%; 15,20%] $p = 0,2199$	0,95 [0,53; 1,73] $p = 0,8789$
I	27/68 (39,7%)	NA [18,07; NA]	11/67 (16,4%)	41,13 [NA; NA]	3,35 [1,49; 7,53] $p = 0,0027$	2,42 [1,31; 4,47] $p = 0,0049$	23,30% [8,70%; 37,90%] $p = 0,0018$	1,85 [0,89; 3,86] $p = 0,1009$
Hypertonie (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: $p=0,0234$								
männlich	27/159 (17,0%)	NA [NA; NA]	1/166 (0,6%)	NA [NA; NA]	33,75 [4,53; 251,64] $p < 0,0001$	28,19 [3,88; 204,99] $p = 0,0010$	16,40% [10,40%; 22,30%] $p < 0,0001$	20,25 [2,70; 151,67] $p = 0,0034$
weiblich	25/187 (13,4%)	NA [NA; NA]	10/188 (5,3%)	NA [NA; NA]	2,75 [1,28; 5,89] $p = 0,0075$	2,51 [1,24; 5,09] $p = 0,0104$	8,00% [2,20%; 13,90%] $p = 0,0069$	1,53 [0,69; 3,40] $p = 0,2947$
<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-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>								

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Infektion der oberen Atemwege (Jegliche UE)* in der Analyse der Subgruppe *ISS-Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0478. In der Kategorie *II* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,55 [1,48; 4,38]; p=0,0007). In der Kategorie *III* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,95 [0,53; 1,73]; p=0,8789). In der Kategorie *I* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,85 [0,89; 3,86]; p=0,1009). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Hypertonie (Jegliche UE)* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0234. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=20,25 [2,70; 151,67]; p=0,0034). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,53 [0,69; 3,40]; p=0,2947). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

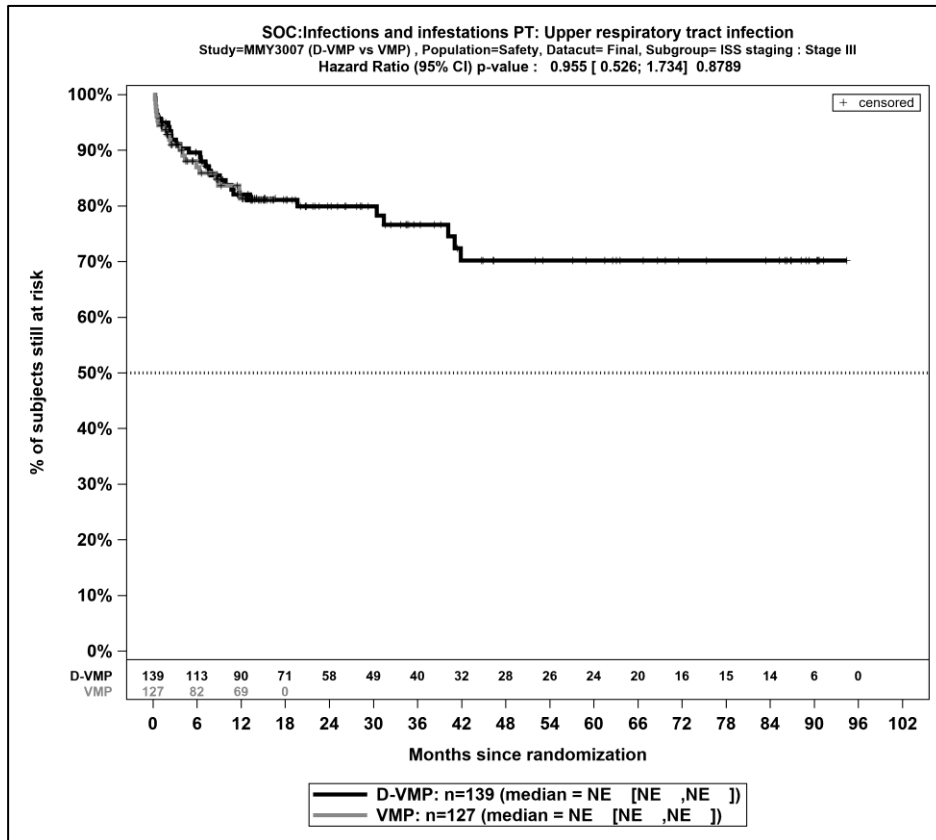
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *jegliche UE, signifikante PT* der Studie ALCYONE für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-303 bis Abbildung 4-307.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

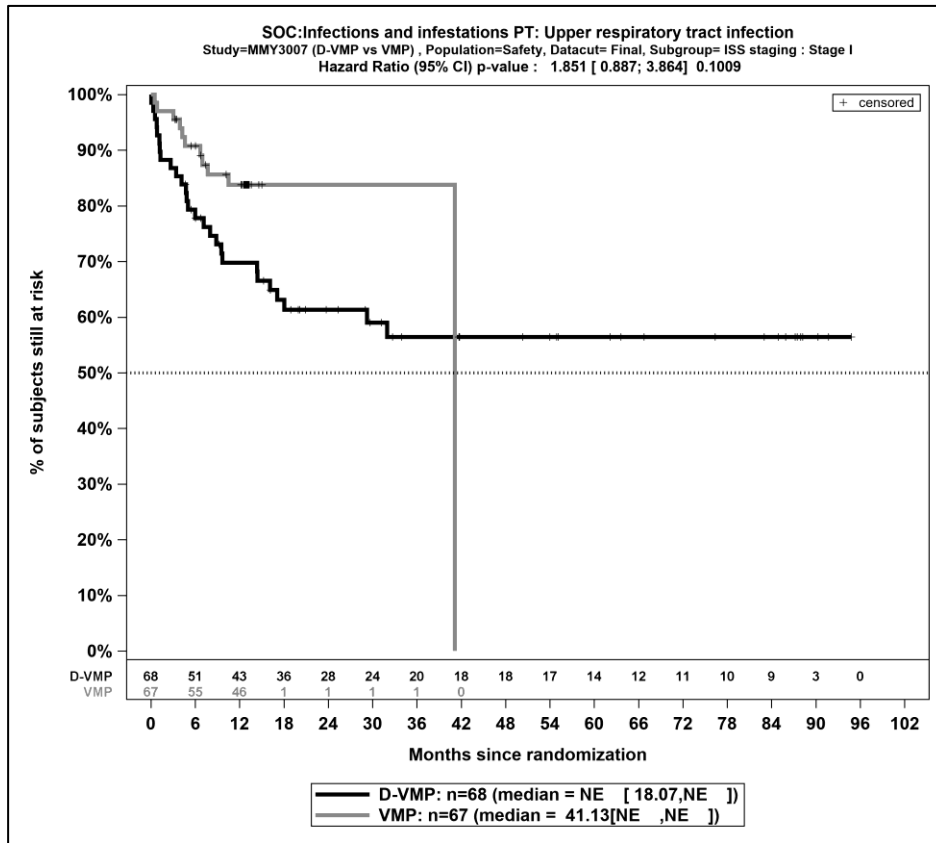
Abbildung 4-303: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – Infektion der oberen Atemwege*, Safety-Population; Subgruppe *ISS-Stadium, Kategorie II*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

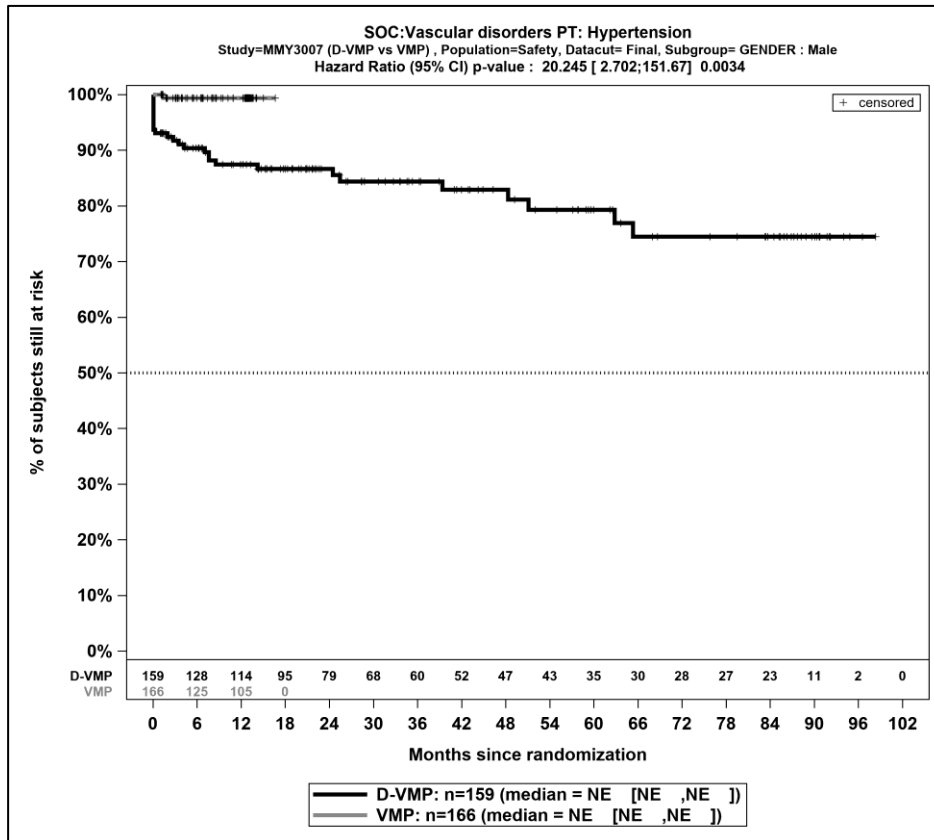
Abbildung 4-304: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – Infektion der oberen Atemwege*, Safety-Population; Subgruppe *ISS-Stadium, Kategorie III*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

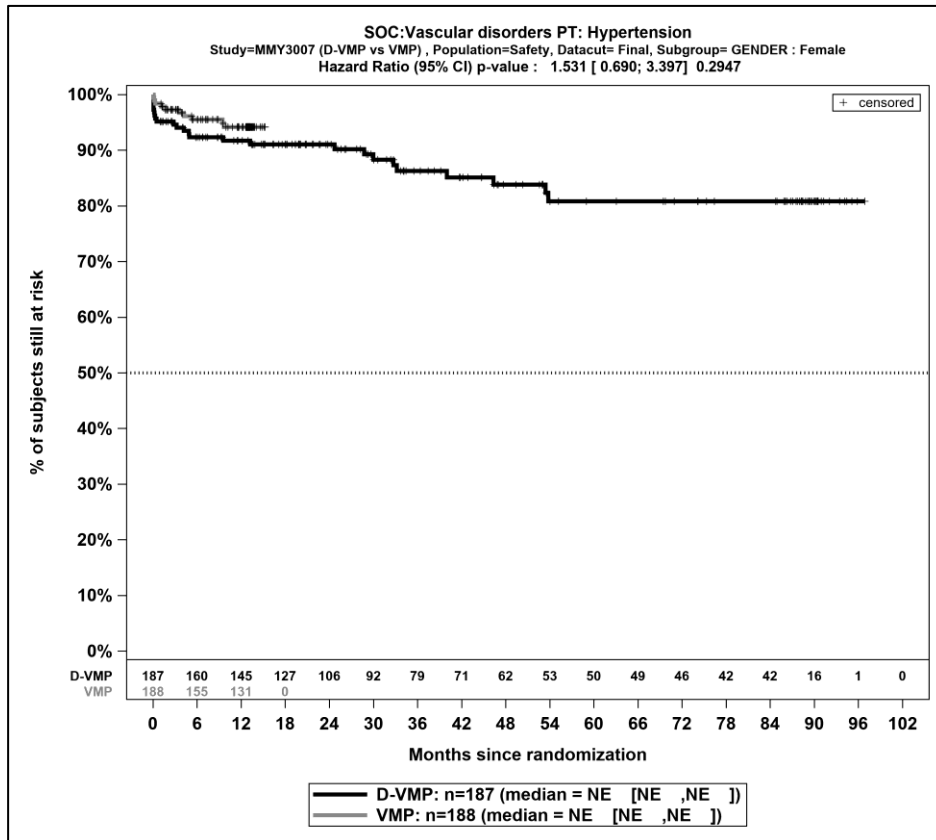
Abbildung 4-305: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – Infektion der oberen Atemwege*, Safety-Population; Subgruppe *ISS-Stadium, Kategorie I*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-306: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – Hypertonie*, Safety-Population; Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-307: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – Hypertonie*, Safety-Population; Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

Studie OCTANS

Für die Studie OCTANS ergeben sich für diesen Endpunkt keine signifikanten Subgruppen mit $p < 0,05$.

4.3.1.3.2.3.4 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse**Studie ALCYONE**

Tabelle 4-176: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: $p=0,0422$								
0	21/78 (26,9%)	NA [NA; NA]	16/98 (16,3%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,91; 3,93] $p=0,0875$	1,65 [0,93; 2,94] $p=0,0901$	10,60% [-1,70%; 22,90%] $p=0,0904$	1,13 [0,56; 2,29] $p=0,7396$
1-2	84/268 (31,3%)	83,28 [62,82; NA]	27/256 (10,5%)	41,13 [NA; NA]	3,87 [2,41; 6,23] $p < 0,0001$	2,97 [2,00; 4,43] $p < 0,0001$	20,80% [14,10%; 27,50%] $p < 0,0001$	2,15 [1,36; 3,39] $p=0,0010$
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: $p=0,0337$								
EMA-Population	89/271 (32,8%)	83,28 [63,28; NA]	30/269 (11,2%)	NA [NA; NA]	3,90 [2,47; 6,15] $p < 0,0001$	2,94 [2,02; 4,30] $p < 0,0001$	21,70% [14,90%; 28,40%] $p < 0,0001$	2,15 [1,39; 3,32] $p=0,0006$
Nicht EMA-Population	16/75 (21,3%)	NA [NA; NA]	13/85 (15,3%)	41,13 [NA; NA]	1,50 [0,67; 3,37] $p=0,3239$	1,40 [0,72; 2,71] $p=0,3250$	6,00% [-6,00%; 18,10%] $p=0,3248$	0,92 [0,41; 2,05] $p=0,8360$
<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-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p>								

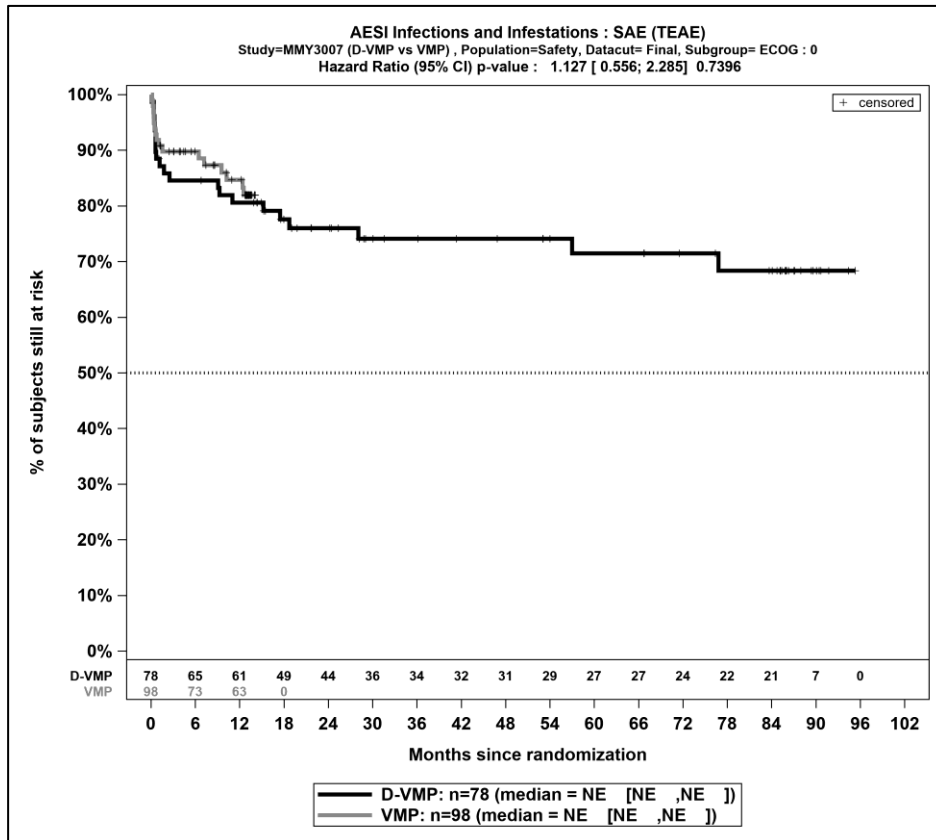
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).								

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0422. In der Kategorie 0 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,13 [0,56; 2,29]; p=0,7396). In der Kategorie 1-2 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,15 [1,36; 3,39]; p=0,0010). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* in der Analyse der Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0337. In der Kategorie *EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,15 [1,39; 3,32]; p=0,0006). In der Kategorie *Nicht EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,92 [0,41; 2,05]; p=0,8360). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

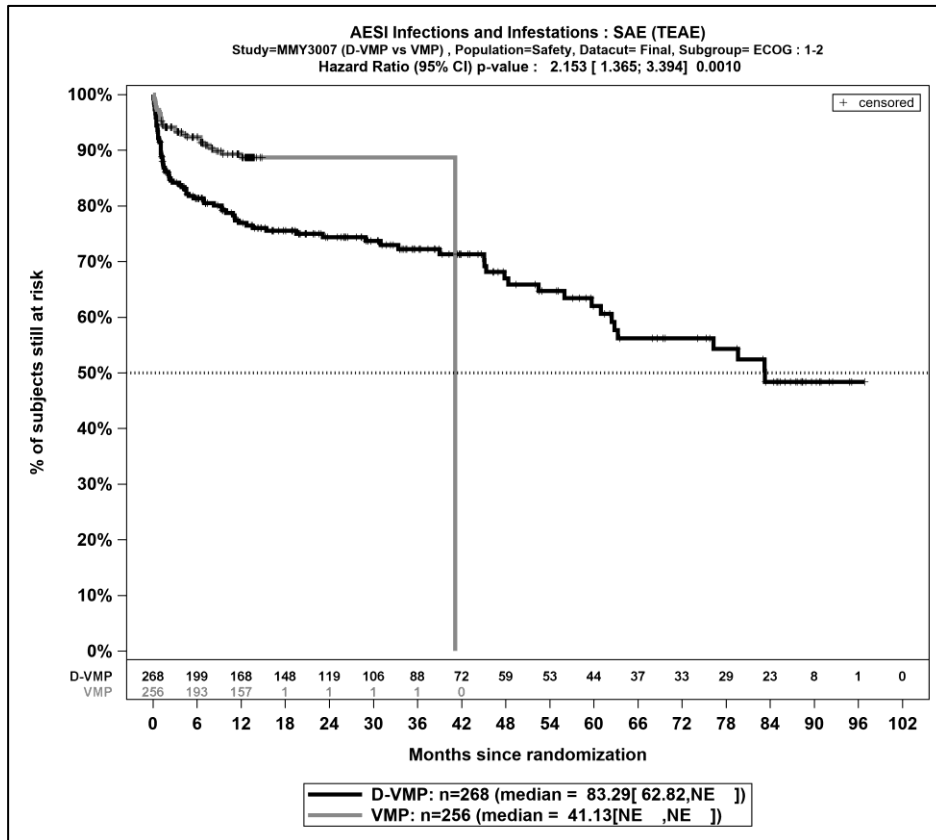
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* der Studie ALCYONE für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-308 bis Abbildung 4-313.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

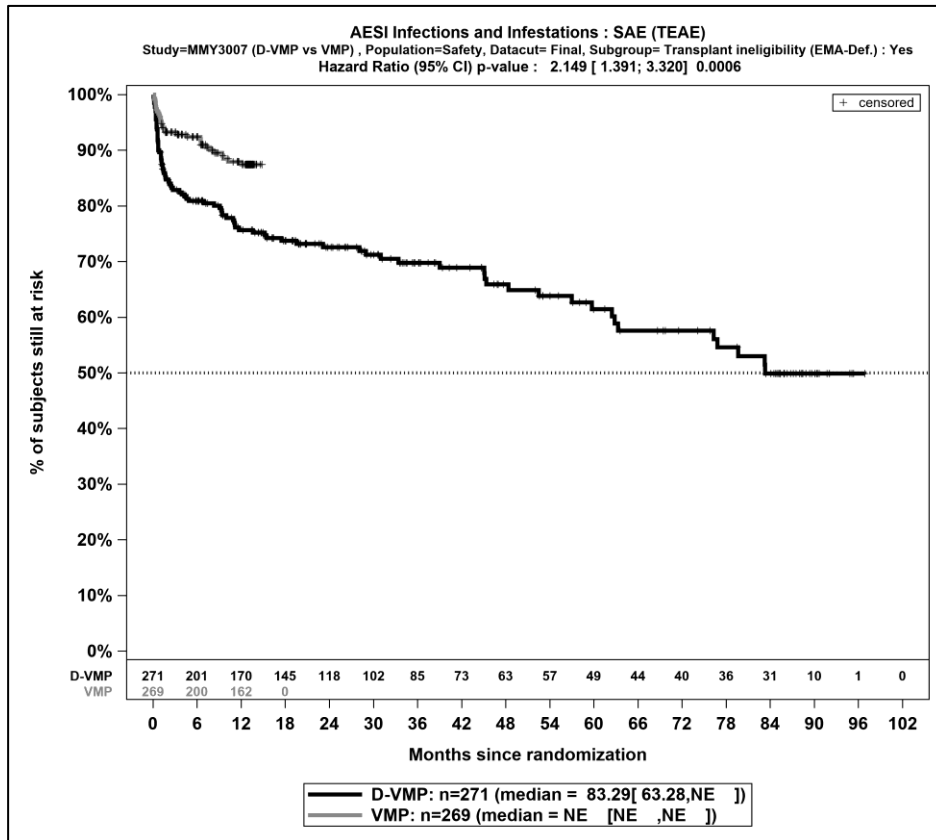
Abbildung 4-308: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population; Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline, Kategorie 0*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

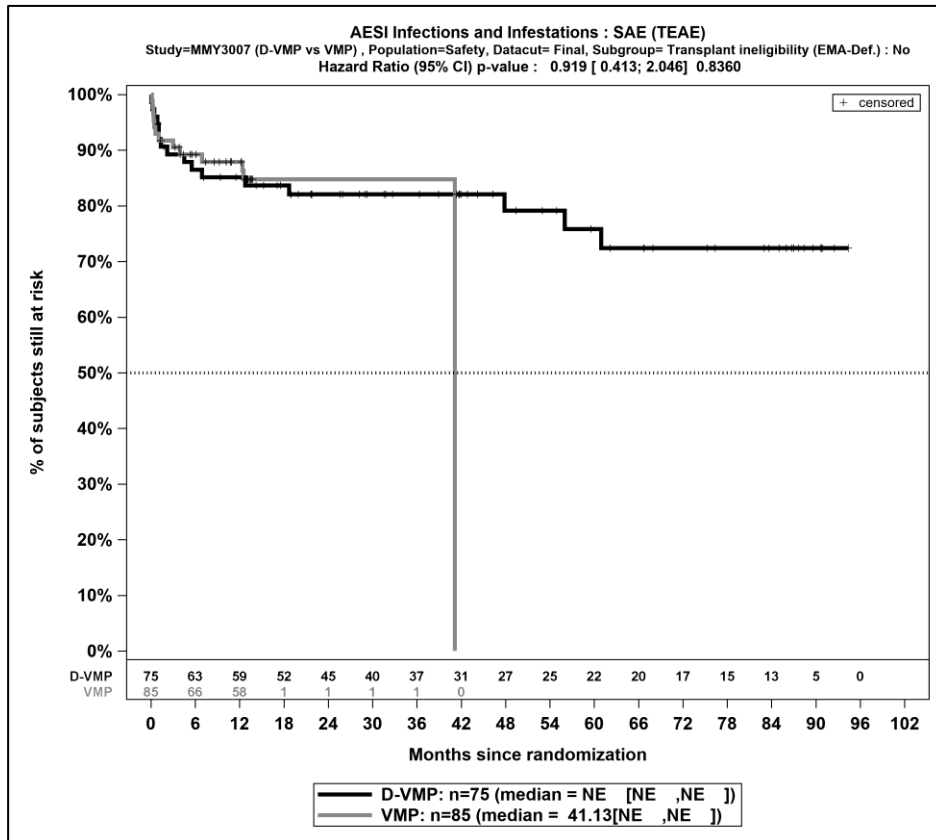
Abbildung 4-309: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population; Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline*, Kategorie *1-2*, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-310: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population; Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *EMA-Population*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

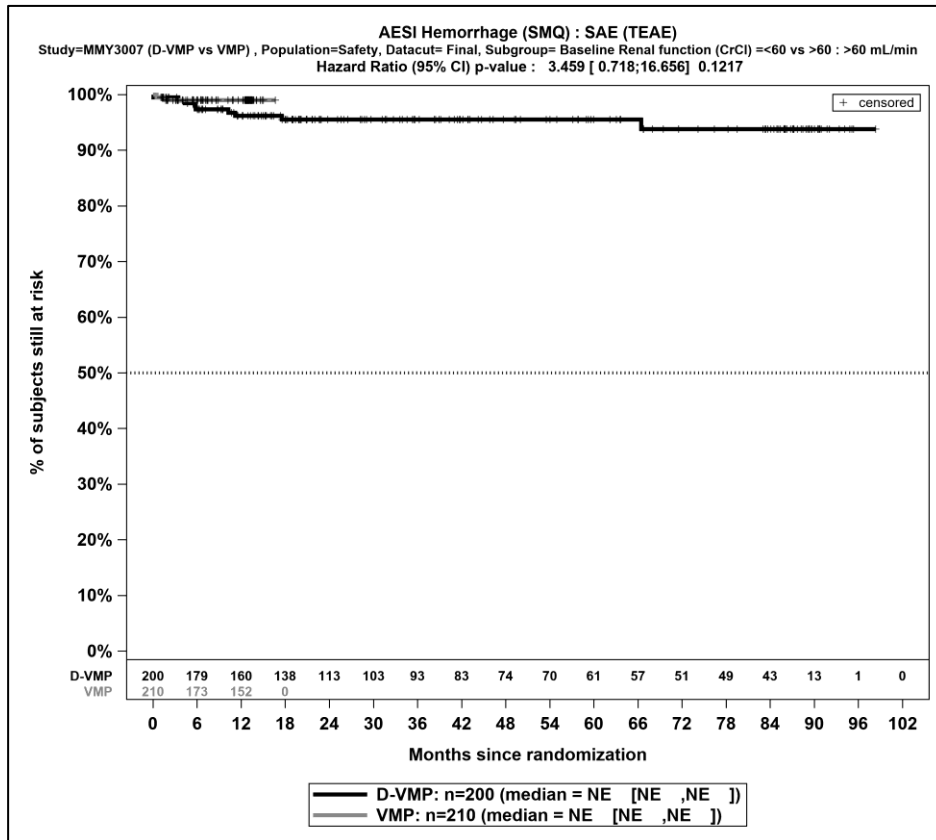
Abbildung 4-311: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population; Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *Nicht EMA-Population*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

Tabelle 4-177: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Blutungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: $p=0,0452$								
>60 ml/min	9/200 (4,5%)	NA [NA; NA]	2/210 (1,0%)	NA [NA; NA]	4,90 [1,05; 22,97] $p=0,0265$	4,72 [1,03; 21,60] $p=0,0452$	3,50% [0,40%; 6,70%] $p=0,0277$	3,46 [0,72; 16,66] $p=0,1217$
≤60 ml/min	2/146 (1,4%)	NA [NA; NA]	4/144 (2,8%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,09; 2,70] $p=0,4005$	0,49 [0,09; 2,65] $p=0,4100$	-1,40% [-4,70%; 1,90%] $p=0,4002$	0,21 [0,02; 1,88] $p=0,1629$
<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-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>								

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0452. In der Kategorie *>60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,46 [0,72; 16,66]; p=0,1217). In der Kategorie *≤60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,21 [0,02; 1,88]; p=0,1629). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

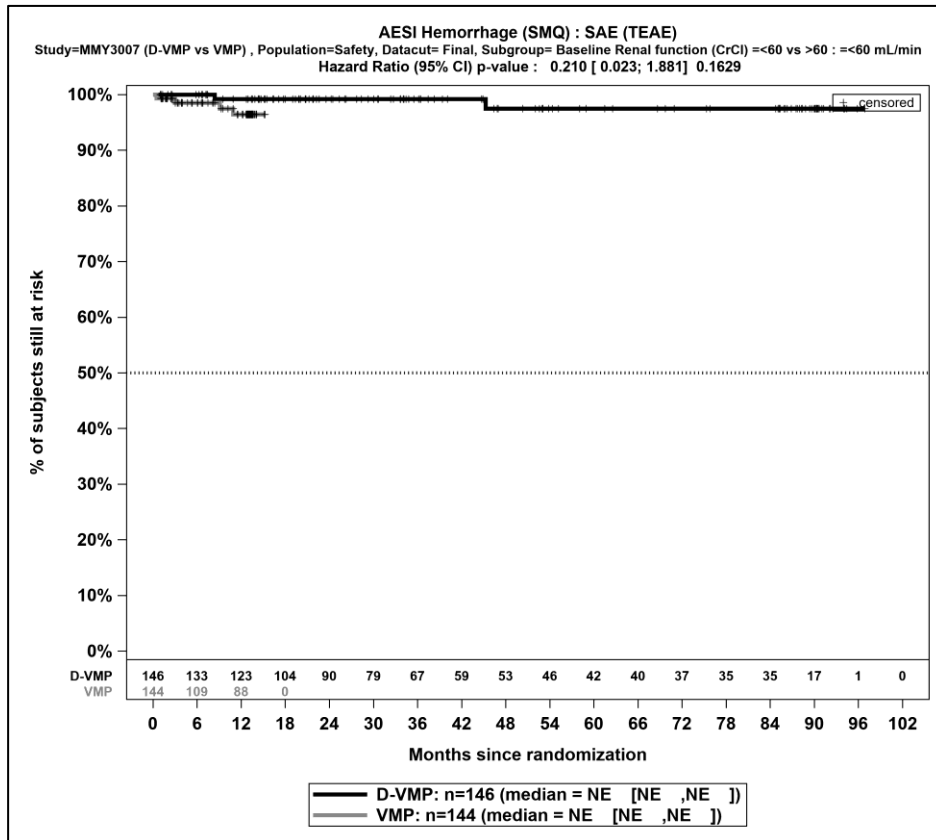
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Blutungen* der Studie ALCYONE für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-314 und Abbildung 4-315.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-312: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse - Blutungen*, Safety-Population; Subgruppe *Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)*, Kategorie *>60 ml/min*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-313: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse - Blutungen*, Safety-Population; Subgruppe *Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)*, Kategorie ≤ 60 ml/min, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

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

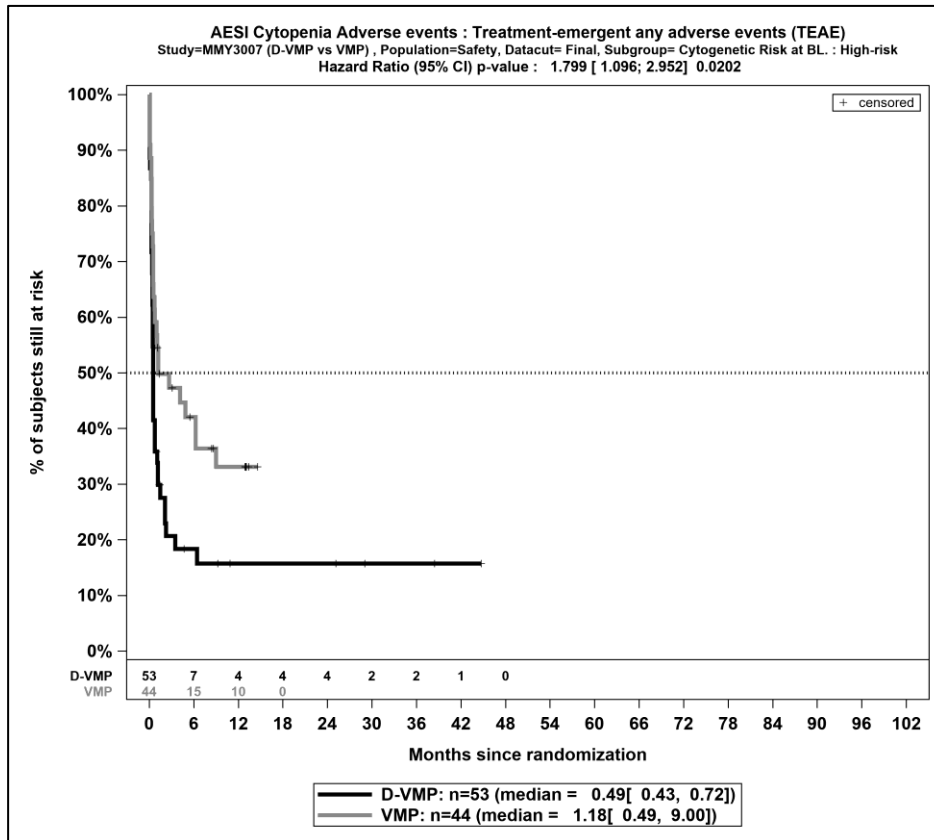
Tabelle 4-178: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Zytopenie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: $p=0,0033$								
Hochrisiko	43/53 (81,1%)	0,49 [0,43; 0,72]	28/44 (63,6%)	1,18 [0,49; 9,00]	2,46 [0,98; 6,18] $p=0,0540$	1,27 [0,98; 1,65] $p=0,0654$	17,50% [-0,20%; 35,20%] $p=0,0526$	1,80 [1,10; 2,95] $p=0,0202$
Standardrisiko	183/258 (70,9%)	0,54 [0,49; 0,95]	203/256 (79,3%)	0,72 [0,49; 0,95]	0,64 [0,42; 0,95] $p=0,0285$	0,89 [0,81; 0,99] $p=0,0290$	-8,40% [-15,80%; -0,90%] $p=0,0275$	0,79 [0,64; 0,97] $p=0,0248$
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: $p=0,0002$								
Hochrisiko	41/53 (77,4%)	0,49 [0,46; 1,48]	22/44 (50,0%)	9,00 [0,72; NA]	3,42 [1,43; 8,18] $p=0,0052$	1,55 [1,11; 2,15] $p=0,0094$	27,40% [8,80%; 45,90%] $p=0,0039$	2,19 [1,29; 3,74] $p=0,0039$
Standardrisiko	147/258 (57,0%)	6,80 [1,38; 11,99]	175/256 (68,4%)	1,15 [0,95; 2,10]	0,61 [0,43; 0,88] $p=0,0077$	0,83 [0,73; 0,95] $p=0,0081$	-11,40% [-19,70%; -3,10%] $p=0,0072$	0,71 [0,57; 0,89] $p=0,0035$
<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-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>								

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0033. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,80 [1,10; 2,95]; p=0,0202). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,79 [0,64; 0,97]; p=0,0248). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0002. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,19 [1,29; 3,74]; p=0,0039). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,71 [0,57; 0,89]; p=0,0035). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

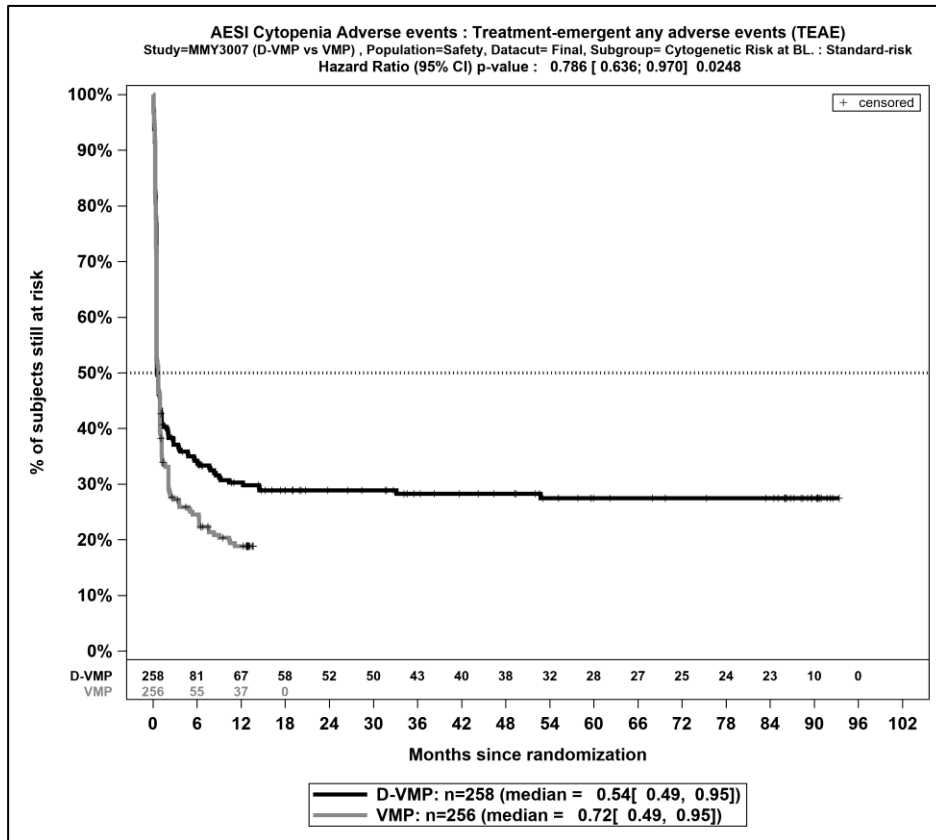
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Zytopenie* der Studie ALCYONE für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-316 bis Abbildung 4-319.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

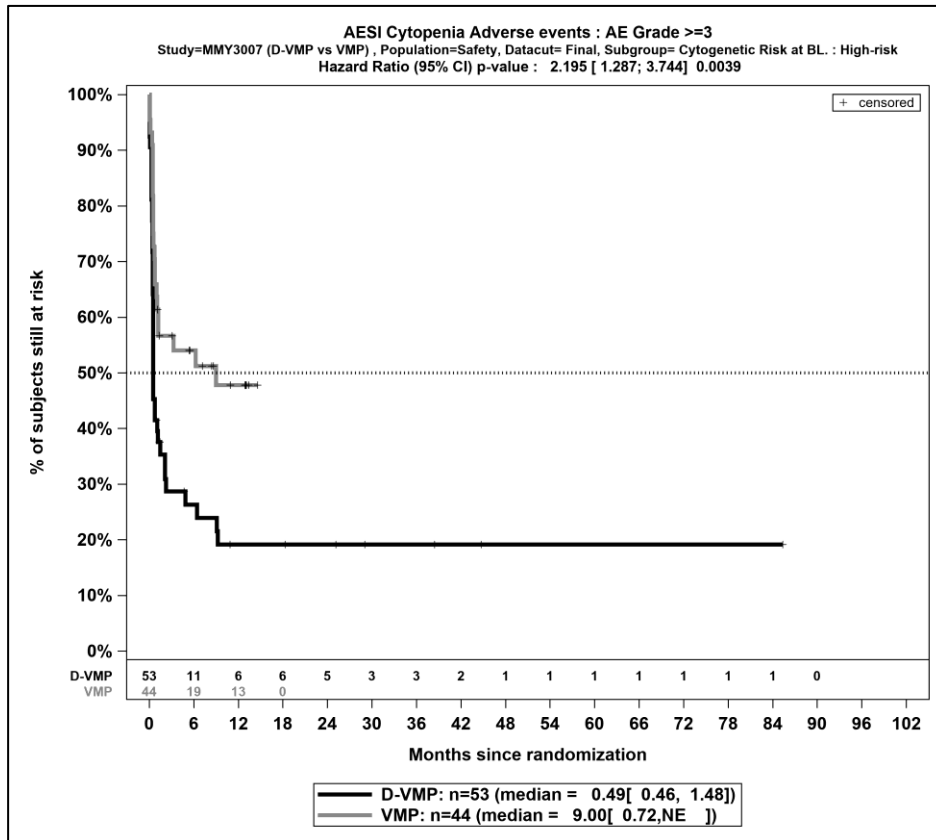
Abbildung 4-314: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Zytopenie*, Safety-Population; Subgruppe *Zytogenetisches Risiko zu Baseline*, Kategorie *Hochrisiko*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

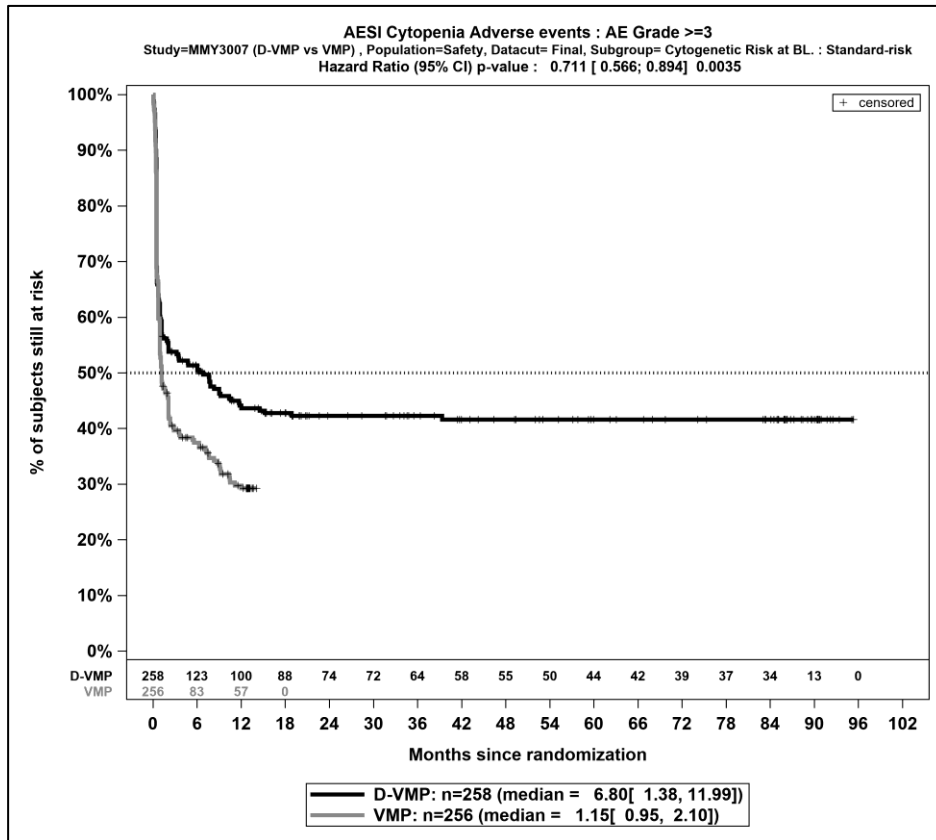
Abbildung 4-315: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Zytopenie*, Safety-Population; Subgruppe *Zytogenetisches Risiko zu Baseline*, Kategorie *Standardrisiko*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-316: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse - Zytopenie*, Safety-Population; Subgruppe *Zytogenetisches Risiko zu Baseline*, Kategorie *Hochrisiko*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-317: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3) – UE von besonderem Interesse - Zytopenie*, Safety-Population; Subgruppe *Zytogenetisches Risiko zu Baseline*, Kategorie *Standardrisiko*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

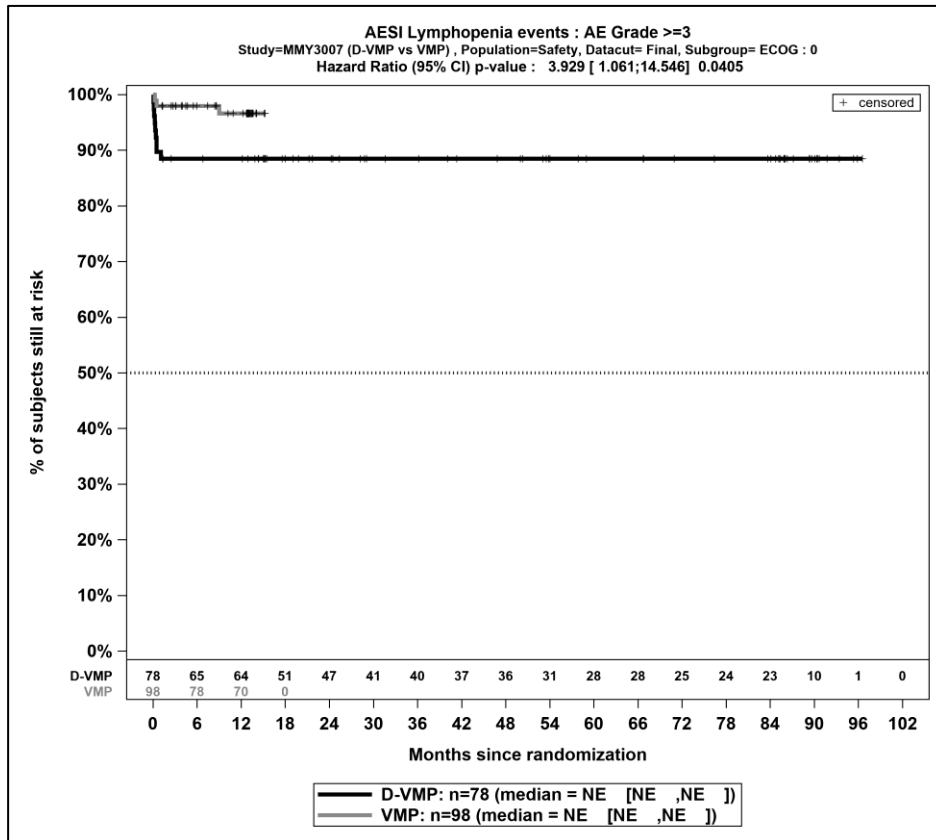
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-179: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Lymphopenie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: $p=0,0441$								
0	9/78 (11,5%)	NA [NA; NA]	3/98 (3,1%)	NA [NA; NA]	4,13 [1,08; 15,82] $p=0,0271$	3,77 [1,06; 13,45] $p=0,0410$	8,50% [0,60%; 16,30%] $p=0,0347$	3,93 [1,06; 14,55] $p=0,0405$
1-2	18/268 (6,7%)	NA [NA; NA]	19/256 (7,4%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,46; 1,75] $p=0,7529$	0,91 [0,49; 1,69] $p=0,7528$	-0,70% [-5,10%; 3,70%] $p=0,7529$	0,83 [0,43; 1,59] $p=0,5717$
<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-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>								

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0441. In der Kategorie 0 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,93 [1,06; 14,55]; p=0,0405). In der Kategorie 1-2 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,43; 1,59]; p=0,5717). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

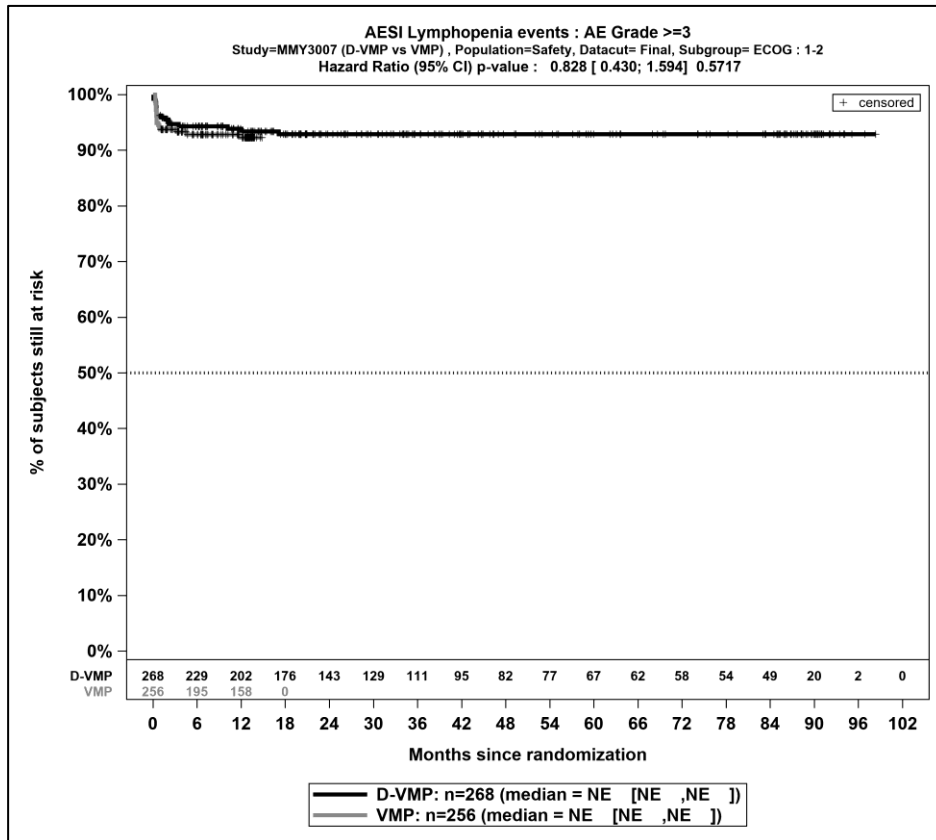
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Lymphopenie* der Studie ALCYONE für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-320 und Abbildung 4-321.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-318: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3) – UE von besonderem Interesse - Lymphopenie*, Safety-Population; Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline*, Kategorie 0, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-319: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse - Lymphopenie*, Safety-Population; Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline*, Kategorie 1-2, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

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

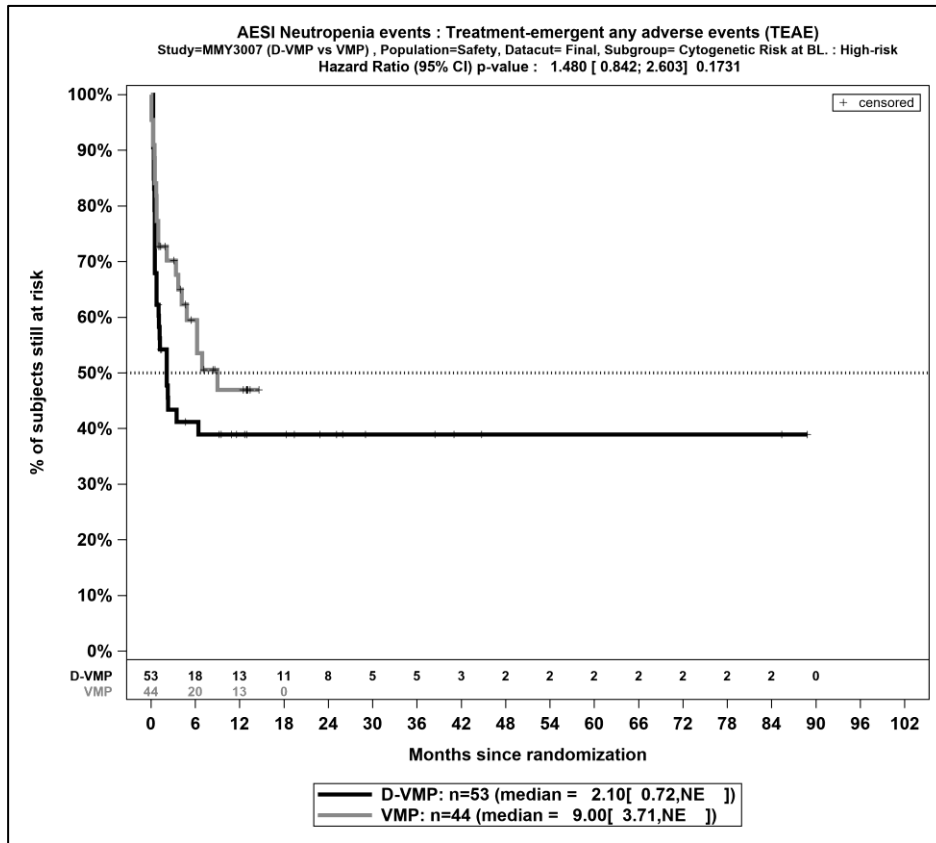
Tabelle 4-180: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Neutropenie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: $p=0,0426$								
Hochrisiko	31/53 (58,5%)	2,10 [0,72; NA]	21/44 (47,7%)	9,00 [3,71; NA]	1,54 [0,69; 3,45] $p=0,2924$	1,23 [0,83; 1,80] $p=0,2986$	10,80% [-9,10%; 30,60%] $p=0,2877$	1,48 [0,84; 2,60] $p=0,1731$
Standardrisiko	123/258 (47,7%)	NA [7,66; NA]	142/256 (55,5%)	5,06 [2,10; 9,07]	0,73 [0,52; 1,03] $p=0,0774$	0,86 [0,73; 1,02] $p=0,0782$	-7,80% [-16,40%; 0,80%] $p=0,0762$	0,76 [0,59; 0,97] $p=0,0297$
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: $p=0,0179$								
Hochrisiko	30/53 (56,6%)	2,27 [1,02; NA]	17/44 (38,6%)	NA [6,24; NA]	2,07 [0,92; 4,68] $p=0,0795$	1,47 [0,94; 2,28] $p=0,0894$	18,00% [-1,70%; 37,60%] $p=0,0727$	1,72 [0,94; 3,15] $p=0,0769$
Standardrisiko	96/258 (37,2%)	NA [NA; NA]	112/256 (43,8%)	NA [9,13; NA]	0,76 [0,54; 1,08] $p=0,1313$	0,85 [0,69; 1,05] $p=0,1321$	-6,50% [-15,00%; 1,90%] $p=0,1301$	0,78 [0,59; 1,02] $p=0,0708$
<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-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>								

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0426. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,48 [0,84; 2,60]; p=0,1731). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,76 [0,59; 0,97]; p=0,0297). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0179. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,72 [0,94; 3,15]; p=0,0769). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,78 [0,59; 1,02]; p=0,0708). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

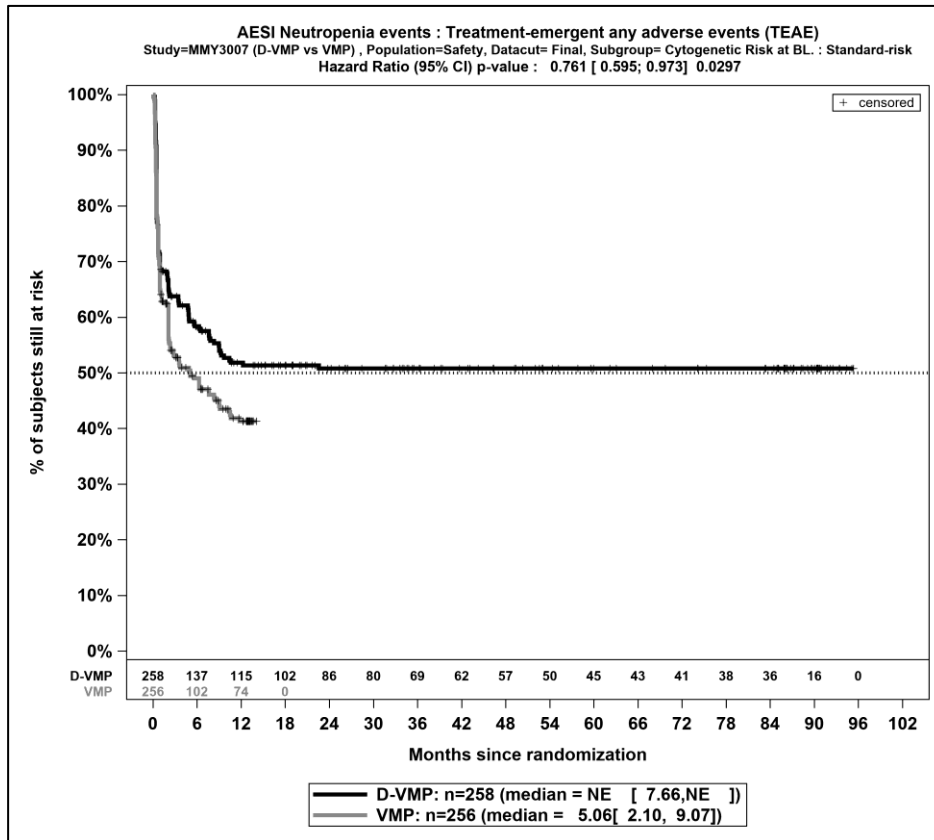
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Neutropenie* der Studie ALCYONE für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-320 bis Abbildung 4-323.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

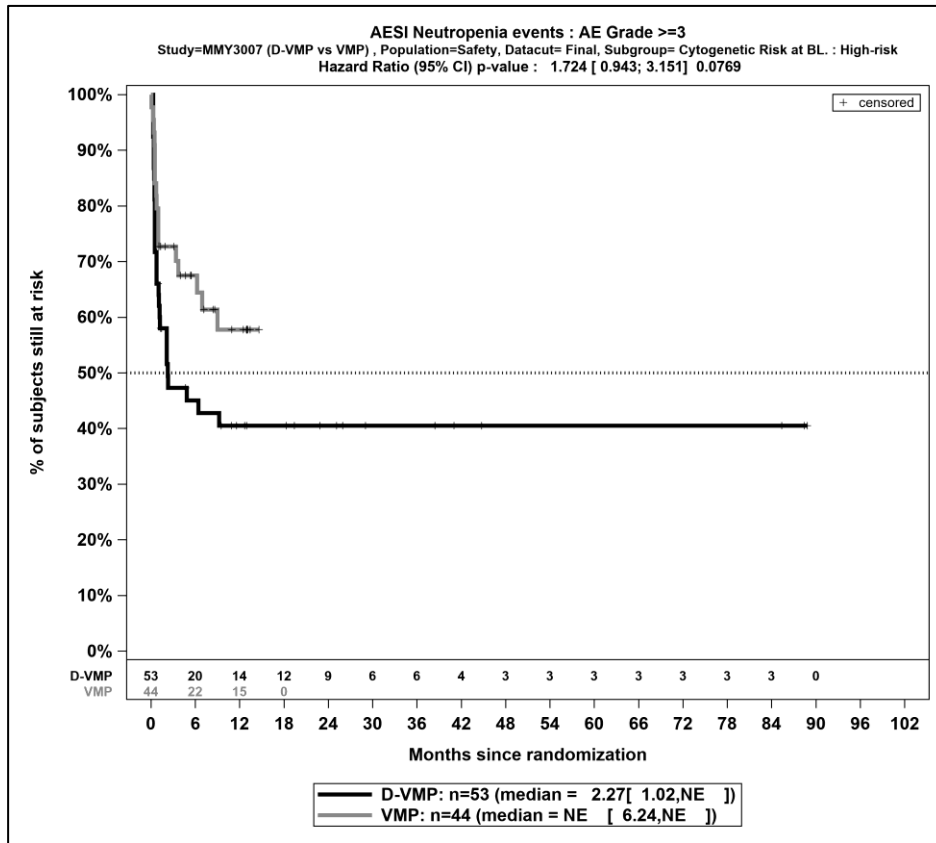
Abbildung 4-320: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Neutropenie*, Safety-Population; Subgruppe *Zytogenetisches Risiko zu Baseline*, Kategorie *Hochrisiko*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

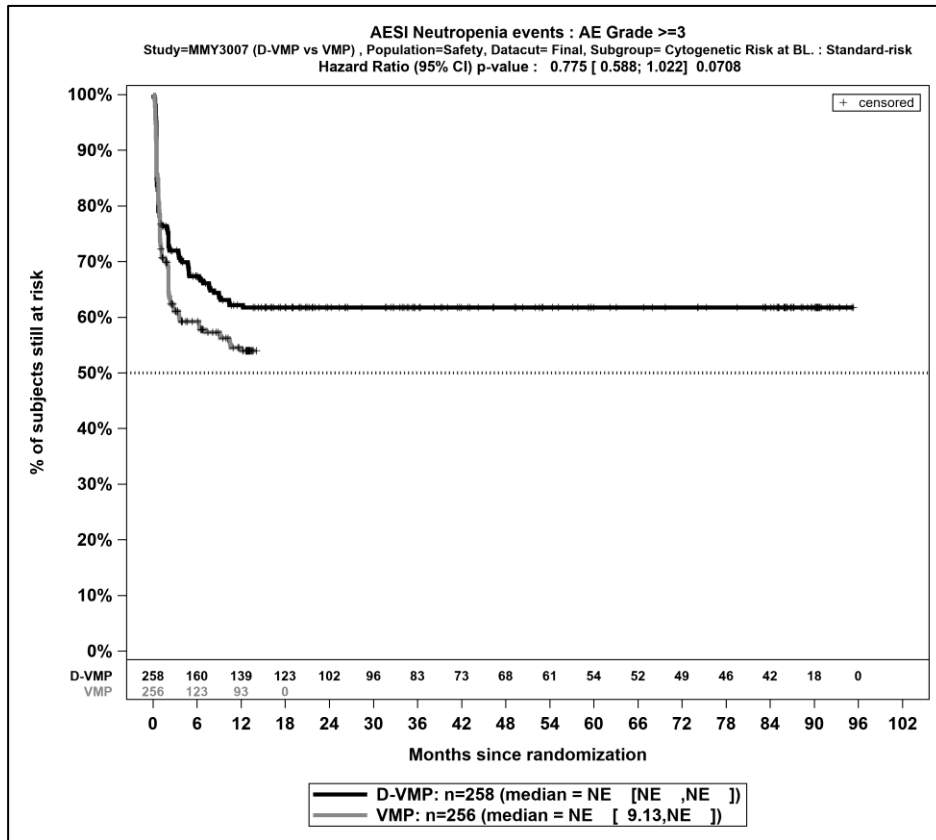
Abbildung 4-321: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Neutropenie*, Safety-Population; Subgruppe *Zytogenetisches Risiko zu Baseline*, Kategorie *Standardrisiko*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-322: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse - Neutropenie*, Safety-Population; Subgruppe *Zytogenetisches Risiko zu Baseline*, Kategorie *Hochrisiko*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-323: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse - Neutropenie*, Safety-Population; Subgruppe *Zytogenetisches Risiko zu Baseline*, Kategorie *Standardrisiko*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

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

Tabelle 4-181: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *UE von besonderem Interesse –periphere Neuropathie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: $p=0,0315$								
I	19/68 (27,9%)	NA [NA; NA]	29/67 (43,3%)	NA [4,37; NA]	0,51 [0,25; 1,04] $p=0,0636$	0,65 [0,40; 1,03] $p=0,0679$	-15,30% [-31,30%; 0,60%] $p=0,0594$	0,52 [0,29; 0,93] $p=0,0279$
II	58/139 (41,7%)	NA [9,23; NA]	58/160 (36,3%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,79; 2,01] $p=0,3332$	1,15 [0,87; 1,53] $p=0,3320$	5,50% [-5,60%; 16,60%] $p=0,3325$	1,07 [0,74; 1,55] $p=0,7164$
III	36/139 (25,9%)	NA [NA; NA]	46/127 (36,2%)	NA [8,12; NA]	0,61 [0,36; 1,04] $p=0,0692$	0,71 [0,50; 1,03] $p=0,0707$	-10,30% [-21,40%; 0,80%] $p=0,0681$	0,57 [0,37; 0,89] $p=0,0131$

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.

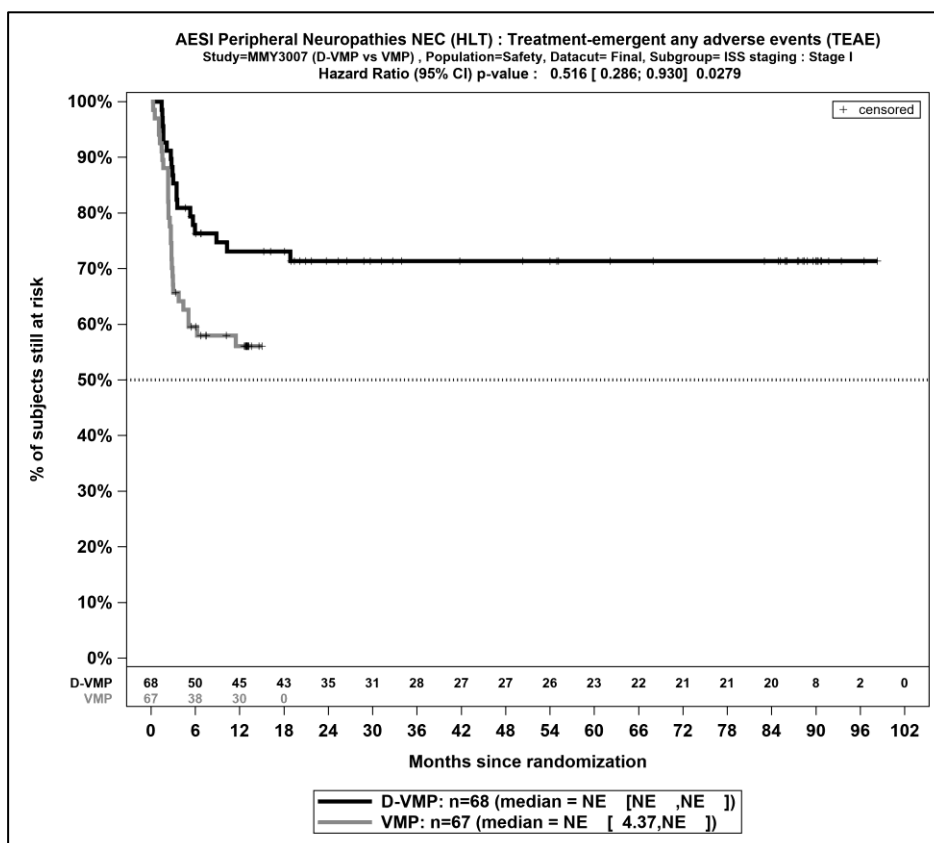
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein $HR < 1$ zeigt einen Vorteil für D-VMP an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie* in der Analyse der Subgruppe *ISS-Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0315. In der Kategorie *I* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,52 [0,29; 0,93]; p=0,0279). In der Kategorie *II* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,07 [0,74; 1,55]; p=0,7164). In der Kategorie *III* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,57 [0,37; 0,89]; p=0,0131). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

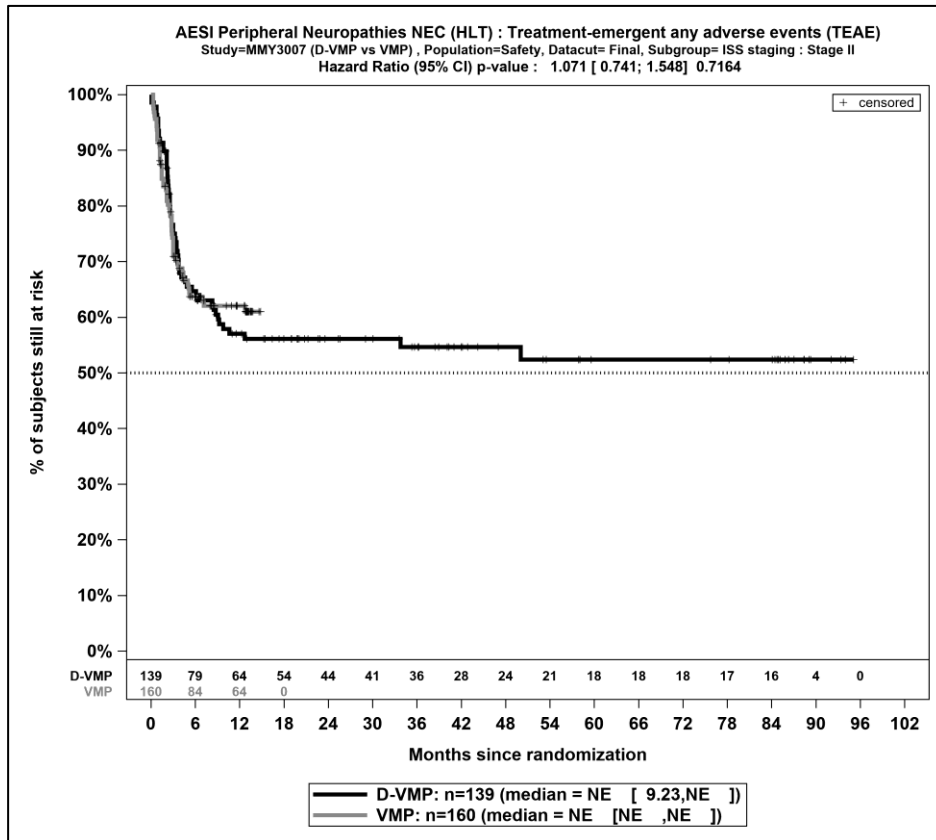
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie* der Studie ALCYONE für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-324 bis Abbildung 4-326.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

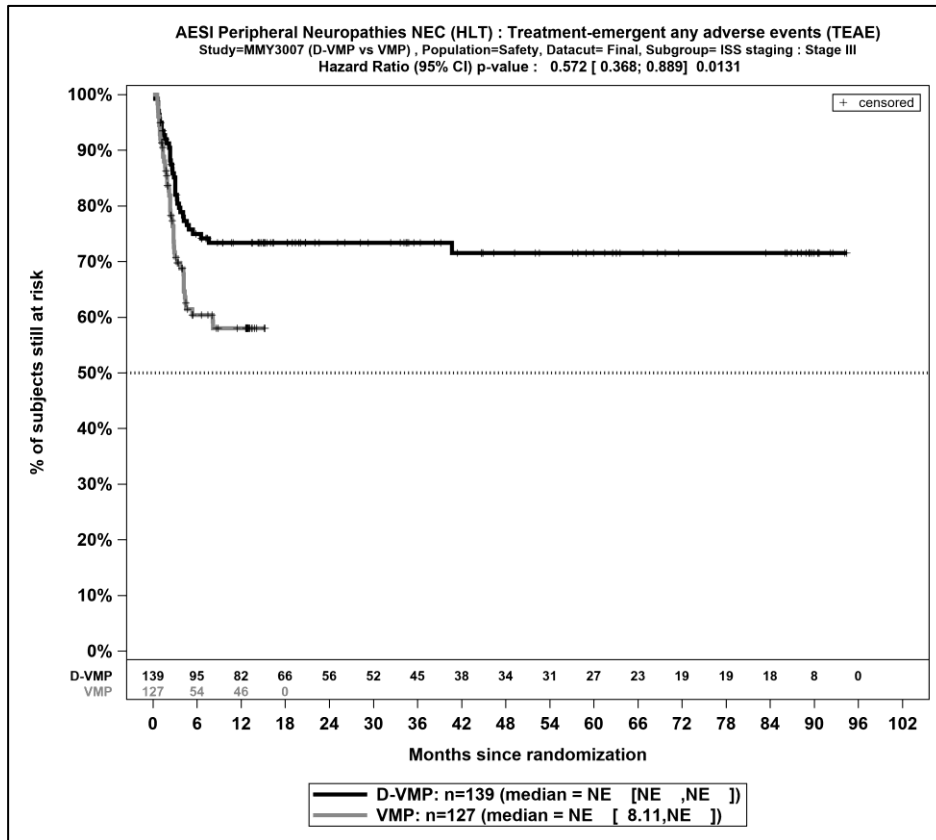
Abbildung 4-324: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie*, Safety-Population; Subgruppe *ISS-Stadium*, Kategorie *I*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-325: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie*, Safety-Population; Subgruppe *ISS-Stadium, Kategorie II*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-326: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie*, Safety-Population; Subgruppe *ISS-Stadium, Kategorie III*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

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

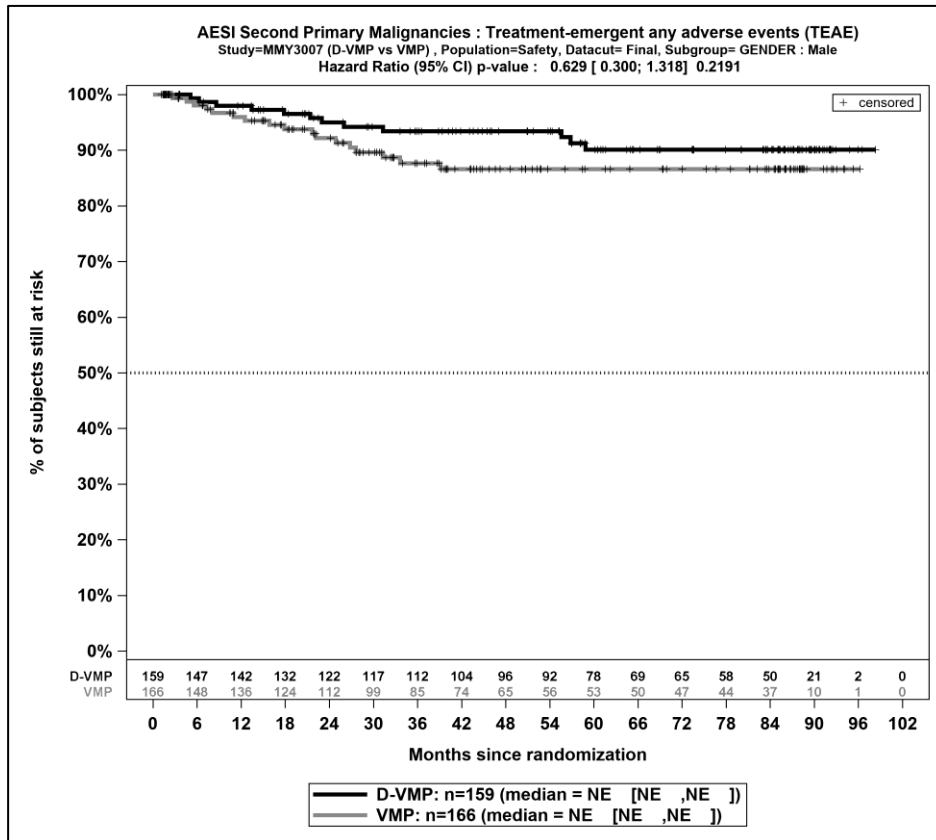
Tabelle 4-182: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: $p=0,0433$								
männlich	12/159 (7,5%)	NA [NA; NA]	17/166 (10,2%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,33; 1,55] $p=0,3952$	0,74 [0,36; 1,49] $p=0,3970$	-2,70% [-8,90%; 3,50%] $p=0,3925$	0,63 [0,30; 1,32] $p=0,2191$
weiblich	14/187 (7,5%)	NA [NA; NA]	6/188 (3,2%)	NA [NA; NA]	2,46 [0,92; 6,53] $p=0,0646$	2,35 [0,92; 5,97] $p=0,0738$	4,30% [-0,20%; 8,80%] $p=0,0632$	2,12 [0,81; 5,53] $p=0,1235$
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: $p=0,0243$								
I	1/68 (1,5%)	NA [NA; NA]	9/67 (13,4%)	NA [NA; NA]	0,10 [0,01; 0,78] $p=0,0082$	0,11 [0,01; 0,84] $p=0,0334$	-12,00% [-20,60%; -3,30%] $p=0,0067$	0,10 [0,01; 0,76] $p=0,0261$
II	13/139 (9,4%)	NA [NA; NA]	10/160 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,66; 3,65] $p=0,3161$	1,50 [0,68; 3,31] $p=0,3188$	3,10% [-3,00%; 9,20%] $p=0,3207$	1,39 [0,61; 3,17] $p=0,4346$
III	12/139 (8,6%)	NA [NA; NA]	4/127 (3,1%)	NA [NA; NA]	2,91 [0,91; 9,25] $p=0,0608$	2,74 [0,91; 8,28] $p=0,0739$	5,50% [-0,10%; 11,10%] $p=0,0537$	2,28 [0,73; 7,10] $p=0,1546$
<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-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>								

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0433. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,63 [0,30; 1,32]; p=0,2191). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,12 [0,81; 5,53]; p=0,1235). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome* in der Analyse der Subgruppe *ISS-Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0243. In der Kategorie *I* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,10 [0,01; 0,76]; p=0,0261). In der Kategorie *II* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,39 [0,61; 3,17]; p=0,4346). In der Kategorie *III* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,28 [0,73; 7,10]; p=0,1546). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

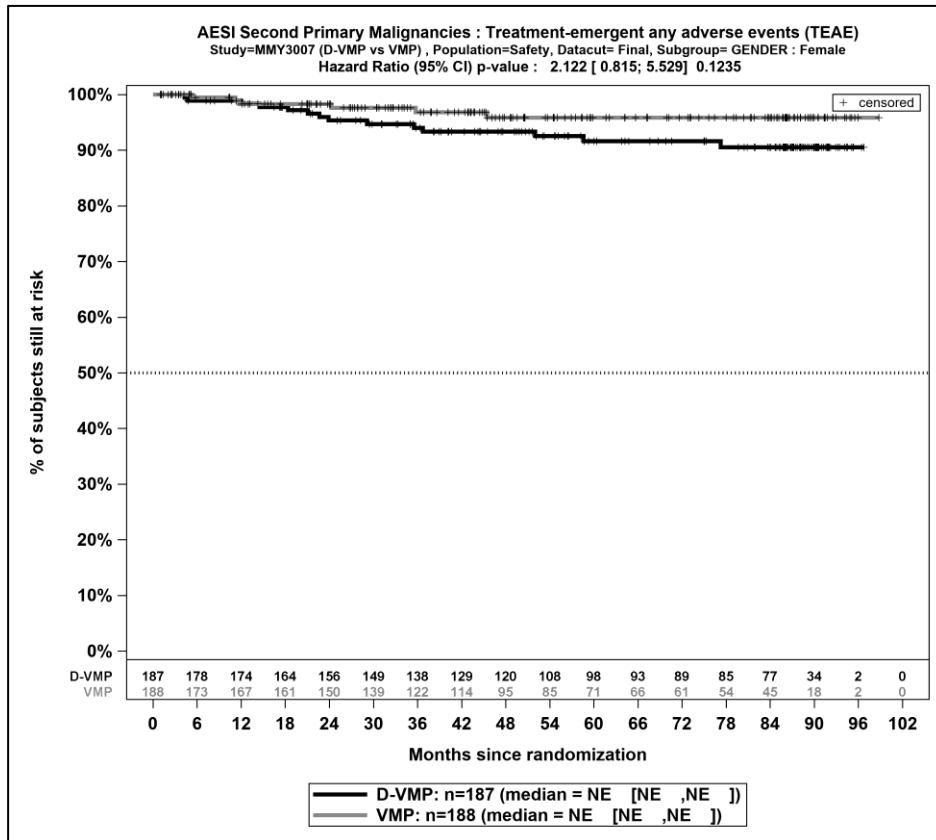
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome* der Studie ALCYONE für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-327 bis Abbildung 4-331.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

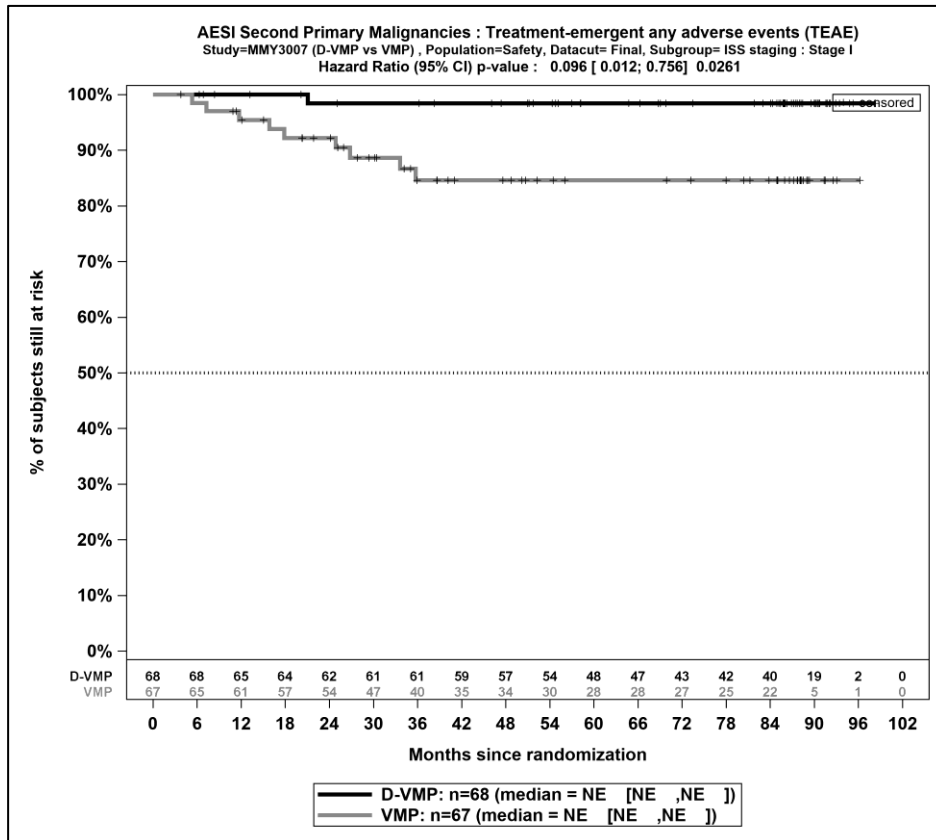
Abbildung 4-327: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome*, Safety-Population; Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

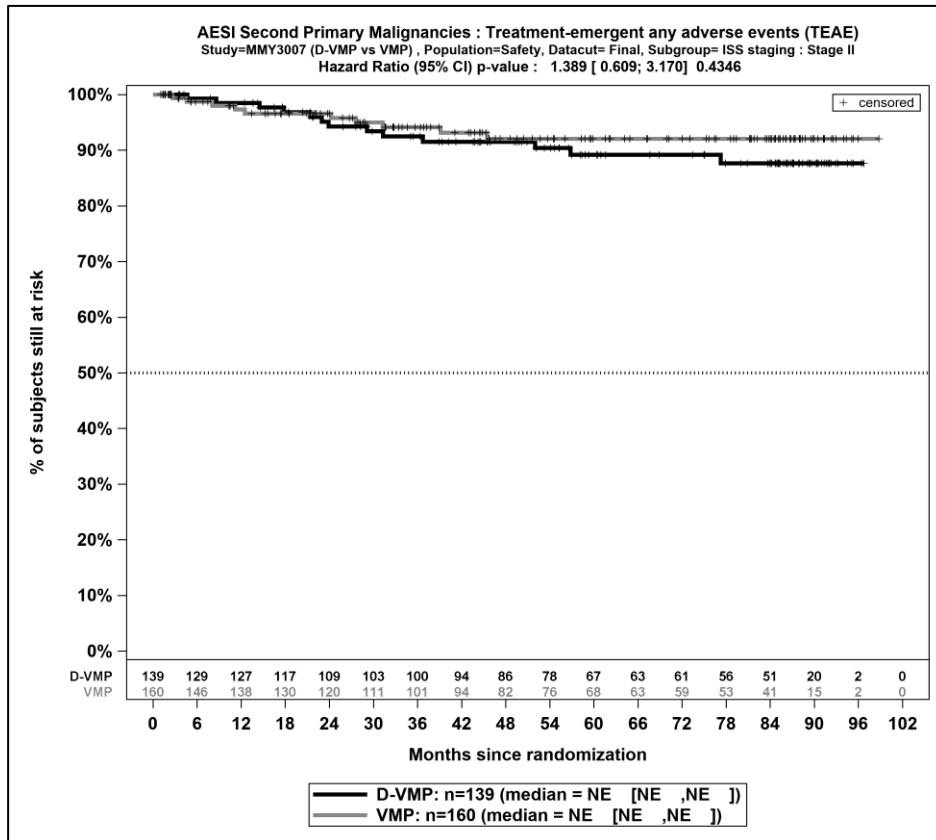
Abbildung 4-328: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome*, Safety-Population; Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

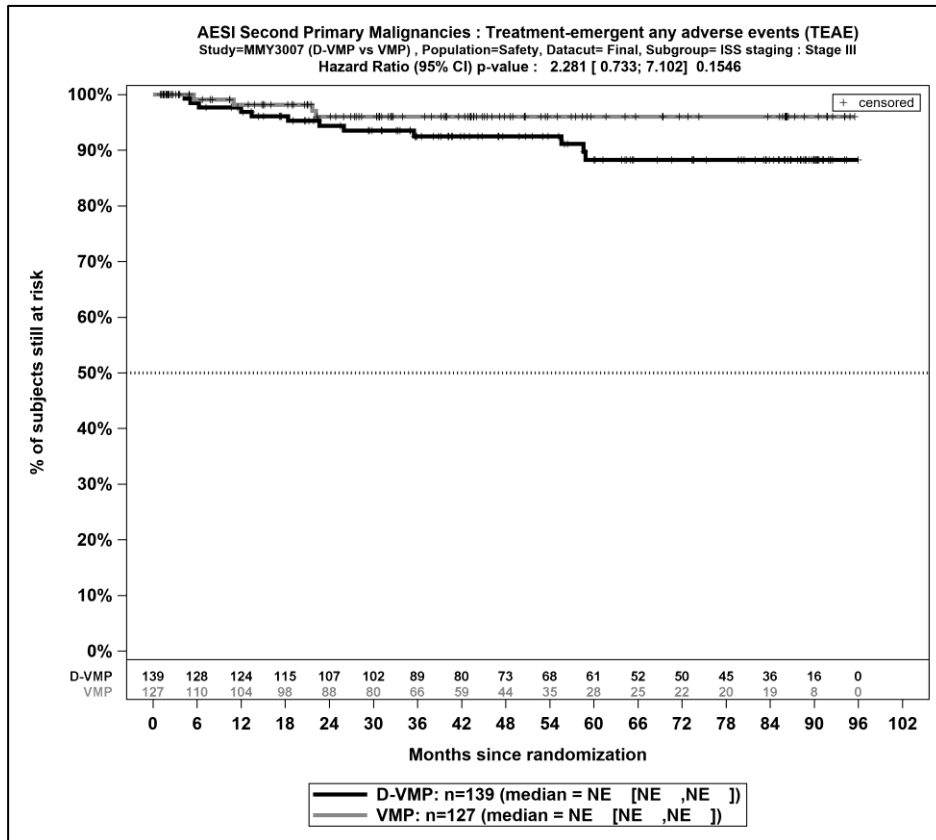
Abbildung 4-329: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome*, Safety-Population; Subgruppe *ISS-Stadium, Kategorie I*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-330: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome*, Safety-Population; Subgruppe *ISS-Stadium, Kategorie II*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-331: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome*, Safety-Population; Subgruppe *ISS-Stadium, Kategorie III*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

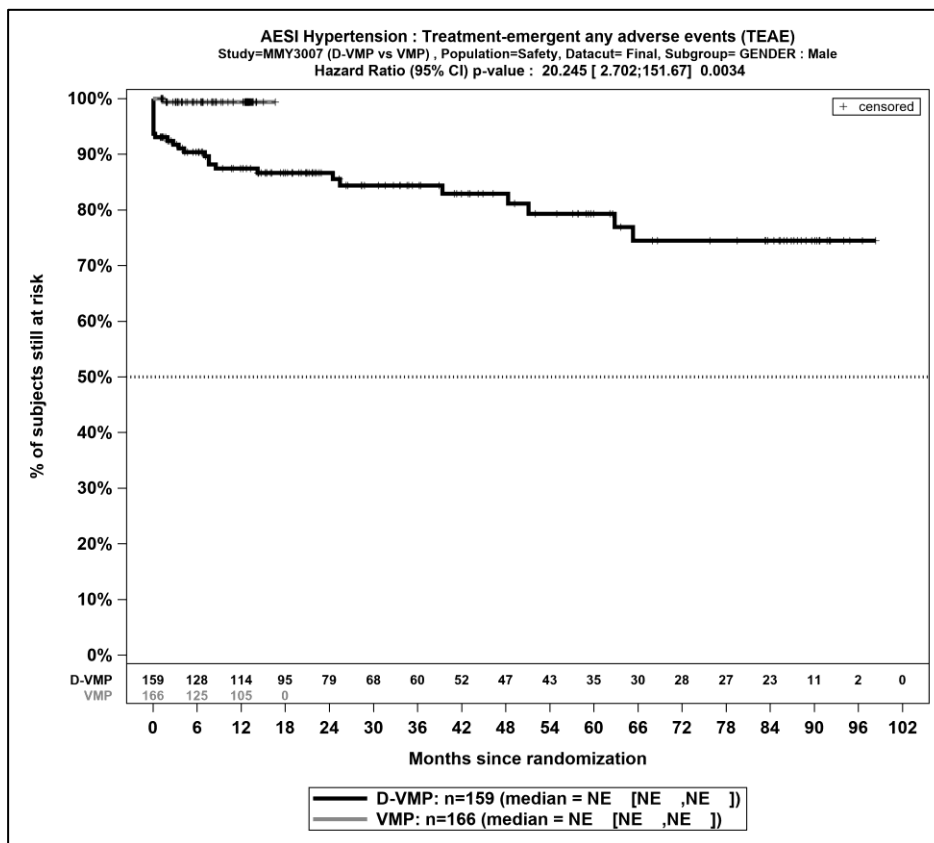
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-183: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Hypertonie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: $p=0,0234$								
männlich	27/159 (17,0%)	NA [NA; NA]	1/166 (0,6%)	NA [NA; NA]	33,75 [4,53; 251,64] $p < 0,0001$	28,19 [3,88; 204,99] $p = 0,0010$	16,40% [10,40%; 22,30%] $p < 0,0001$	20,25 [2,70; 151,67] $p = 0,0034$
weiblich	25/187 (13,4%)	NA [NA; NA]	10/188 (5,3%)	NA [NA; NA]	2,75 [1,28; 5,89] $p = 0,0075$	2,51 [1,24; 5,09] $p = 0,0104$	8,00% [2,20%; 13,90%] $p = 0,0069$	1,53 [0,69; 3,40] $p = 0,2947$
<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. 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-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15).</p>								

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0234. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=20,25 [2,70; 151,67]; p=0,0034). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,53 [0,69; 3,40]; p=0,2947). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

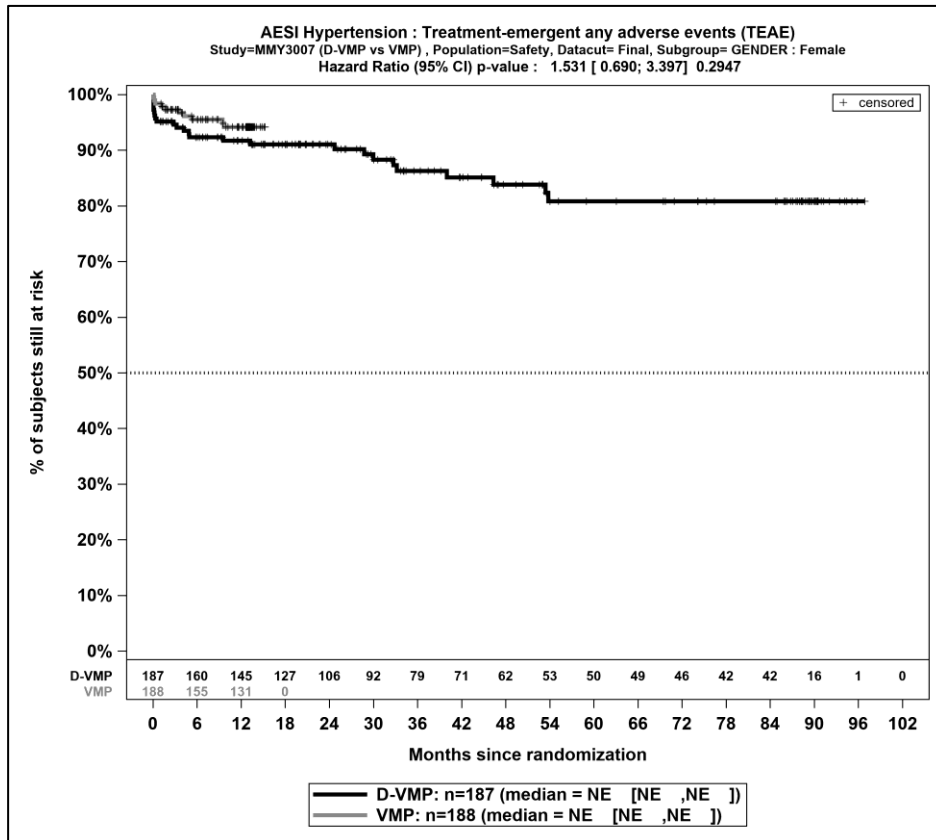
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Hypertonie* der Studie ALCYONE für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-332 und Abbildung 4-333.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-332: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Hypertonie*, Safety-Population; Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Abbildung 4-333: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Hypertonie*, Safety-Population; Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

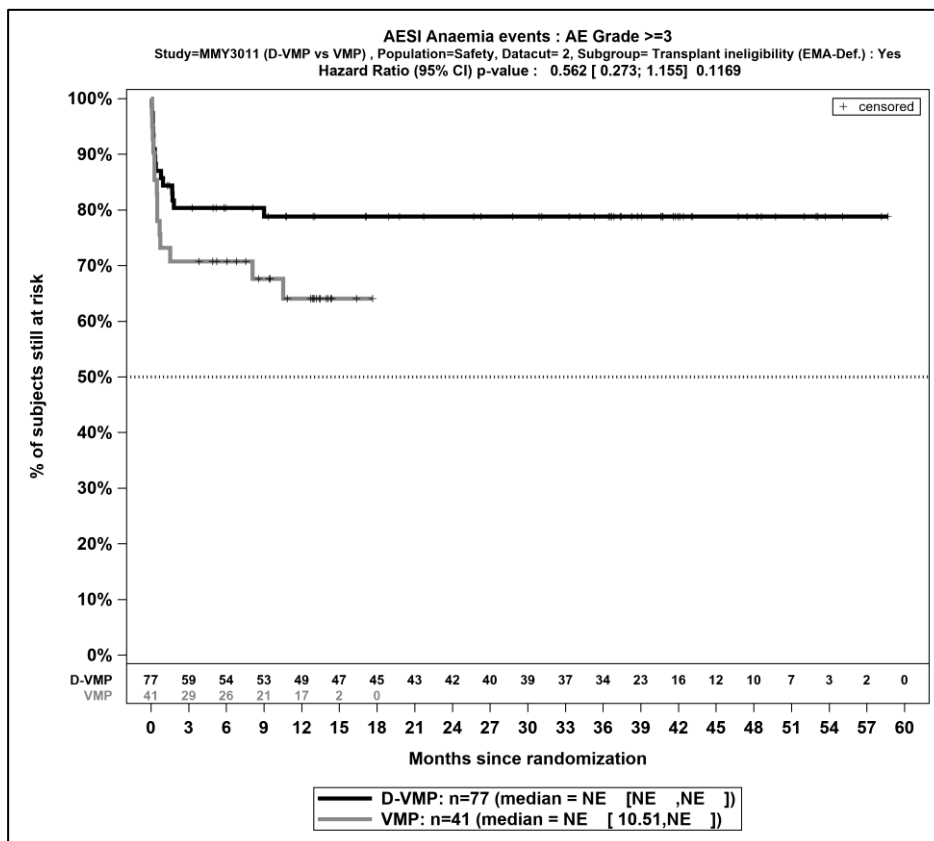
Studie OCTANS

Tabelle 4-184: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Anämie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: $p=0,0475$								
EMA-Population	16/77 (20,8%)	NA [NA; NA]	14/41 (34,1%)	NA [10,51; NA]	0,51 [0,22; 1,18] $p=0,1138$	0,61 [0,33; 1,12] $p=0,1099$	-13,40% [-30,50%; 3,70%] $p=0,1257$	0,56 [0,27; 1,16] $p=0,1169$
Nicht EMA-Population	19/67 (28,4%)	NA [NA; NA]	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,98 [0,66; 5,93] $p=0,2198$	1,70 [0,70; 4,13] $p=0,2397$	11,70% [-5,50%; 28,80%] $p=0,1816$	1,97 [0,73; 5,31] $p=0,1803$
<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. 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-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).</p>								

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Anämie* in der Analyse der Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0475. In der Kategorie *EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,56 [0,27; 1,16]; p=0,1169). In der Kategorie *Nicht EMA-Population* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,97 [0,73; 5,31]; p=0,1803). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

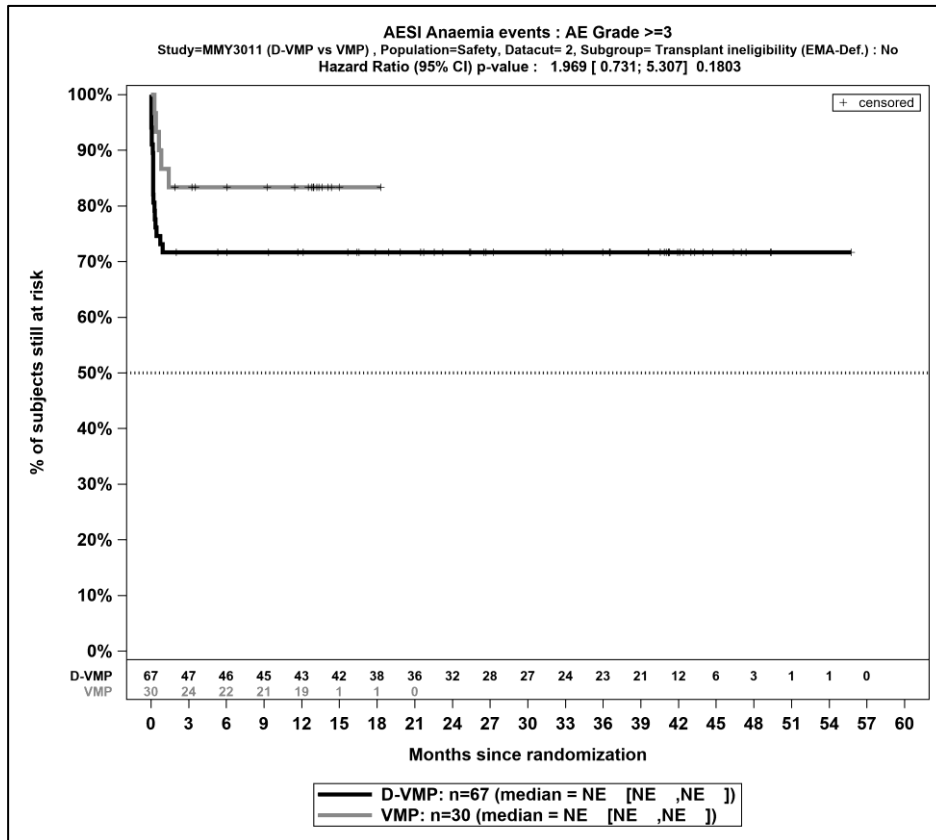
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Anämie* der Studie OCTANS für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-334 bis Abbildung 4-335.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-334: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Anämie*, Safety-Population; Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *EMA-Population*, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-335: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Anämie*, Safety-Population; Subgruppe *EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"*, Kategorie *Nicht EMA-Population*, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

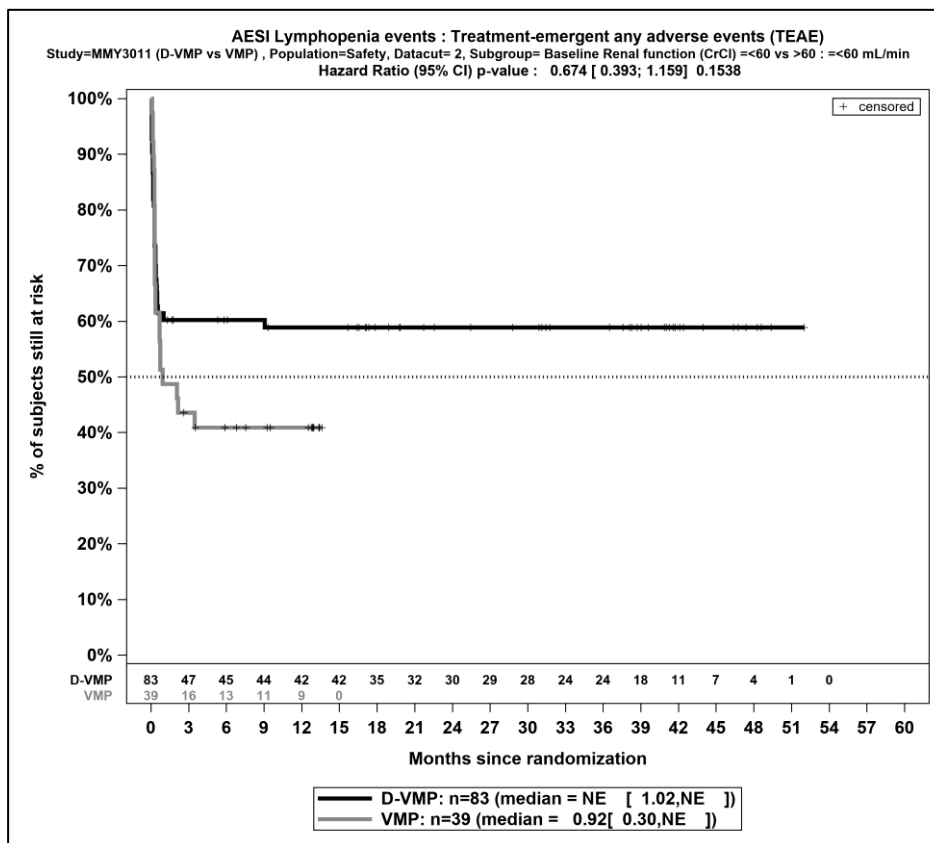
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-185: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Lymphopenie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: $p=0,0329$								
≤60 ml/min	34/83 (41,0%)	NA [1,02; NA]	23/39(59,0%)	0,92 [0,30; NA]	0,48 [0,22; 1,05] p=0,0641	0,69 [0,48; 1,00] p=0,0521	-18,00% [-36,70%; 0,70%] p=0,0593	0,67 [0,39; 1,16] p=0,1538
>60 ml/min	27/61 (44,3%)	NA [0,33; NA]	9/32 (28,1%)	NA [NA; NA]	2,03 [0,81; 5,10] p=0,1311	1,57 [0,84; 2,93] p=0,1526	16,10% [-3,80%; 36,10%] p=0,1129	1,93 [0,90; 4,14] p=0,0930
<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. 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-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).</p>								

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0329. In der Kategorie ≤ 60 ml/min zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,67 [0,39; 1,16]; p=0,1538). In der Kategorie >60 ml/min zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,93 [0,90; 4,14]; p=0,0930). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

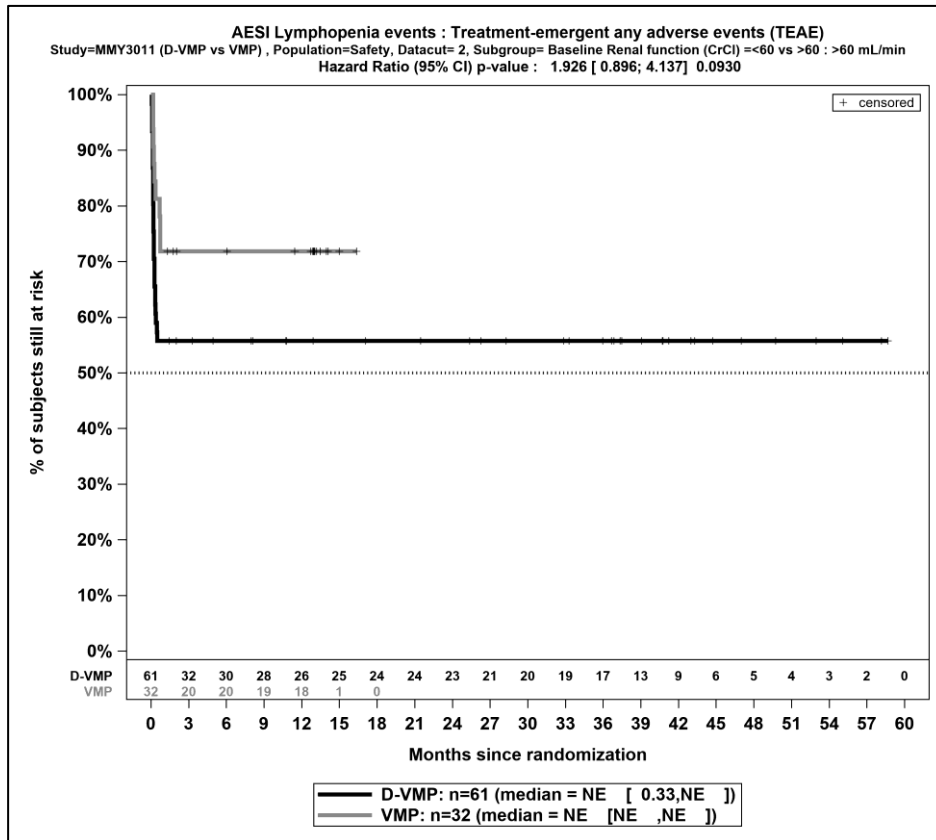
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –Lymphopenie* der Studie OCTANS für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-336 und Abbildung 4-337.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-336: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie*, Safety-Population; Subgruppe *Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)*, Kategorie ≤ 60 ml/min, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-337: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie*, Safety-Population; Subgruppe *Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)*, Kategorie *>60 ml/min*, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

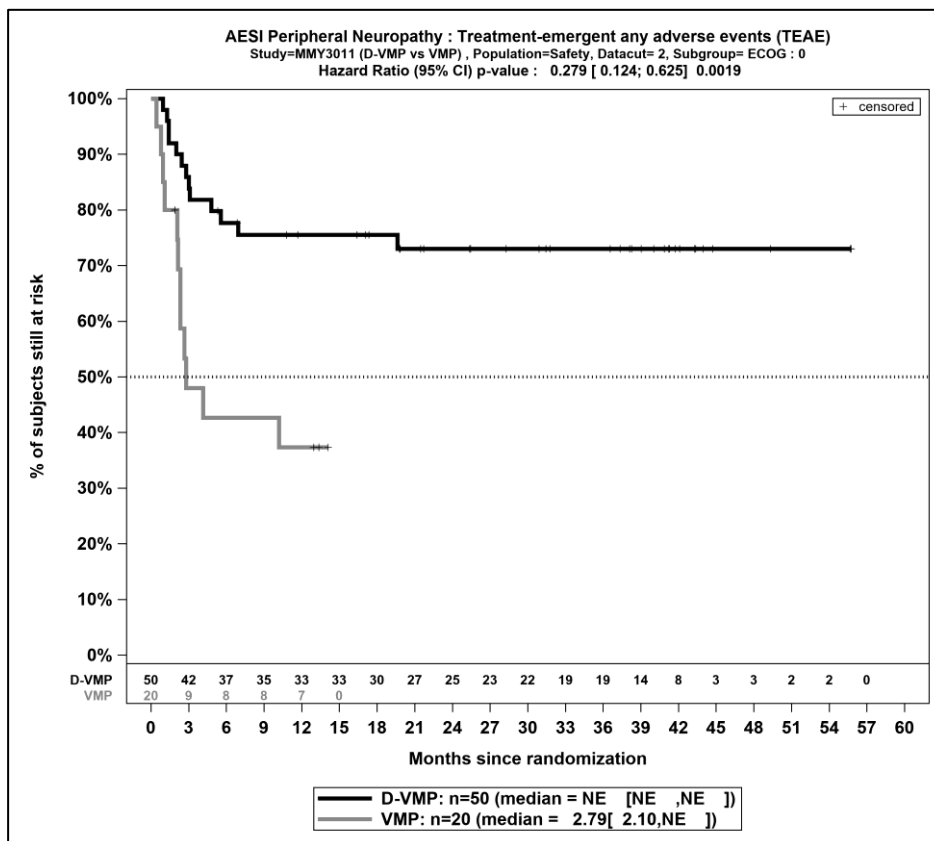
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-186: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *UE von besonderem Interesse –periphere Neuropathie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0157								
ECOG-PS 0	13/50 (26,0%)	NA [NA; NA]	12/20 (60,0%)	2,79 [2,10; NA]	0,23 [0,08; 0,70] p=0,0078	0,43 [0,24; 0,78] p=0,0054	-34,00% [-58,70%; -9,30%] p=0,0069	0,28 [0,12; 0,63] p=0,0019
ECOG-PS ≥1	27/94 (28,7%)	NA [NA; NA]	13/51 (25,5%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,54; 2,55] p=0,6785	1,13 [0,64; 1,99] p=0,6798	3,20% [-11,80%; 18,30%] p=0,6739	1,15 [0,59; 2,22] p=0,6877
<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-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66).</p>								

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0157. In der Kategorie *ECOG-PS 0* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,28 [0,12; 0,63]; p=0,0019). In der Kategorie *ECOG-PS ≥1* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,15 [0,59; 2,22]; p=0,6877). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

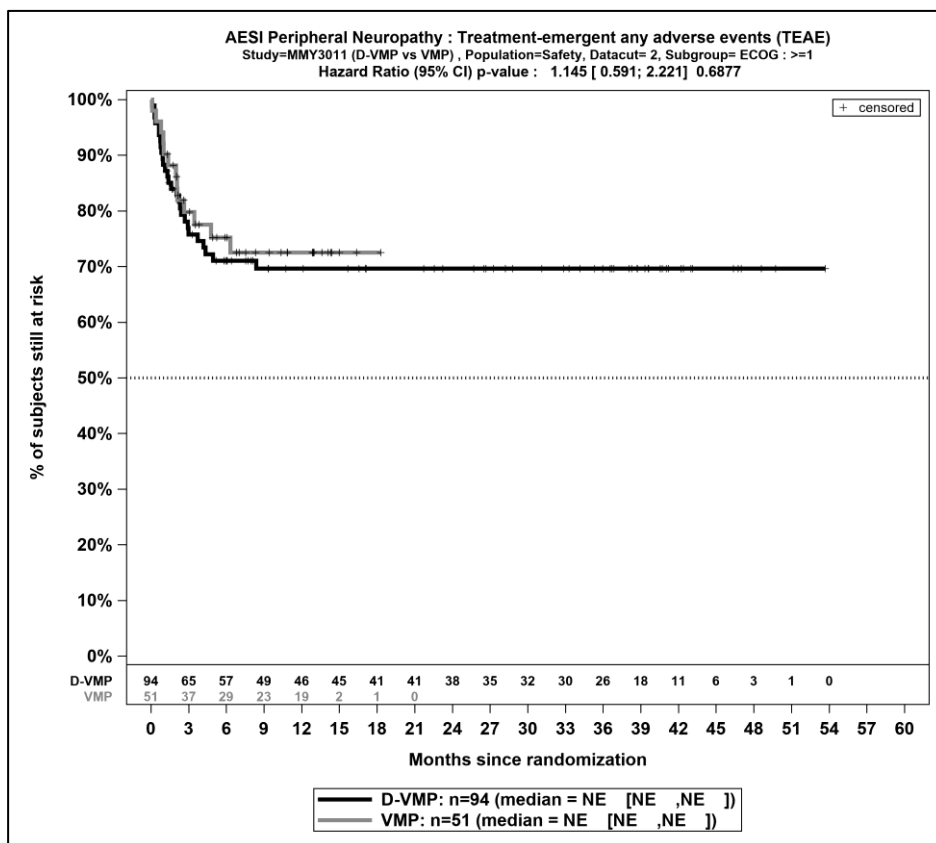
Die zu den Ereigniszeitanalysen der dargestellten Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse –periphere Neuropathie* der Studie OCTANS für die Safety-Population für den finalen Datenschnitt befinden sich in Abbildung 4-338 und Abbildung 4-339.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-338: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie*, Safety-Population; Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline*, Kategorie *ECOG-PS 0*, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NE (engl.): NA, Nicht auswertbar; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Abbildung 4-339: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie*, Safety-Population; Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline*, Kategorie *ECOG-PS ≥1*, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

4.3.1.3.2.4 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Zusammenfassend liegen in den Studien ALCYONE und OCTANS 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 den Gesamtpopulation der Studie ALCYONE 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 4-187: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen

ALCYONE	OCTANS
A Phase 3 Study Comparing VELCADE (Bortezomib)-Melphalan-Prednisone (VMP) to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy.	A Phase 3 Study Comparing VELCADE (Bortezomib)-Melphalan-Prednisone (VMP) to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy (Asia Pacific Region).
Studiendokumente	Studiendokumente
Studienprotokoll ALCYONE (4)	Studienprotokoll OCTANS (7)
Statistischer Analyseplan ALCYONE (93)	Statistischer Analyseplan OCTANS (94)
Studienbericht (Finaler Datenschnitt: 31.05.2023) (12)	Studienbericht (Finaler Datenschnitt 23.12.2022) (84)
Janssen Zusatzanalysen (15, 16)	Janssen Zusatzanalysen (66)
Studienregistereinträge	Studienregistereinträge
Clinicaltrials.gov (101)	Clinicaltrials.gov (105)
WHO ICTRP Search Portal (102)	WHO ICTRP Search Portal (106)
EU-Clinical Trials Register (103)	
Publikationen	Publikationen
Mateos et al. 2018 (153)	Fu et al. 2023 (96)
Mateos et al. 2020 (98)	
Knop et al. 2021 (97)	

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 4-188: 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 4-189: 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 4-190: 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 4-191: 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 4-192: 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 4-193: 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 4-194: 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 4-195: 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 4-196: 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 4-197: 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 4-198: 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 lange Beobachtungszeit zum finalen Datenschnitt der randomisierten, kontrollierten Phase III-Studie ALCYONE bringt im Vergleich zur Erstbewertung einen Zugewinn in der

Aussagekraft der vorgelegten Nachweise zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. Die Studie ALCYONE ist eine multinationale Studie der Evidenzstufe 1b. Die vorliegende Studie zeigt die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison im direkten Vergleich zu Bortezomib mit Melphalan und Prednison. Zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens werden die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen herangezogen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte Gesamtüberleben, PFS, Zeit bis zur Krankheitsprogression, Ansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen, MRD-Negativität und Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) wird als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte Dauer des Ansprechens, Langzeitremission, Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30, Jegliche UE, Schwerwiegende UE und UE, die zum Therapieabbruch führen wird als hoch eingestuft.

Es werden ebenfalls die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Phase III-Studie OCTANS dargestellt. Die Studie OCTANS untersucht Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison im direkten Vergleich zu Bortezomib mit Melphalan und Prednison in einem ausschließlich aus dem asiatisch-pazifischen Raum stammenden Patientenkollektiv. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 dargestellt, ergibt sich aus dem Versorgungskontext, in dem die Studie OCTANS durchgeführt wurde, eine im Vergleich zur Studie ALCYONE größere Unsicherheit hinsichtlich der ASCT Nichteignung der eingeschlossenen Patienten. Es ist unklar, wie viele Patienten in der Studie OCTANS in Deutschland eventuell als ASCT geeignet eingestuft worden wären. Legt man die im Zulassungsprozess der Studie ALCYONE und MAIA verwendete Definition der EMA zur ASCT Nichteignung zugrunde, zeigt sich, dass etwa 80 % der Patienten aus der Studie ALCYONE darunter fallen. Die Studien wurden von der EMA im Rahmen der Zulassung und vom G-BA in der Erstbewertung der Studie ALCYONE sowie der Erst- und Re-Bewertung der Studie MAIA zur Bewertung herangezogen (65, 82, 154). Für die Studie OCTANS trifft diese jedoch nur auf 55 % der Patienten zu. Die Ergebnisse der Studie OCTANS sowie eine metaanalytische Zusammenfassung der beiden Studien werden daher ergänzend dargestellt aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Ergebnisse der Studie OCTANS und der metaanalytischen Zusammenfassung der beiden Studien sind konsistent mit den Ergebnissen der Studie ALCYONE. Der Zusatznutzen wird auf Basis des finalen Datenschnitts der Studie ALCYONE abgeleitet.

Aufgrund der langen Beobachtungszeit und durch das Erreichen der Mediane im Endpunkt Gesamtüberleben sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm wird die Ergebnissicherheit gegenüber der Erstbewertung erhöht. In der Gesamtschau ist die Aussagekraft der Studie ALCYONE 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.

Der medizinische Zusatznutzen von D-VMP im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie VMP ergibt sich in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind“ aus den Ergebnissen der multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten, offenen Phase III-Studie ALCYONE. Die in dieser Studie abgeleiteten Ergebnisse können aufgrund der vergleichbaren Patientencharakteristika auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden und sind wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt für die im vorliegenden Anwendungsgebiet betrachtete Patientenpopulation aussagekräftig.

4.4.2.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Mit dem vorliegenden Nutzendossier können in diesem Anwendungsgebiet erstmals Langzeitdaten zum Gesamtüberleben mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von über 7

Jahren gezeigt werden (86,74 Monate). Im Vergleich der jeweiligen Studienarme ergibt sich eine statistisch signifikante und sehr deutliche Reduktion des Sterberisikos um 35 % (HR=0,65, 95 %-KI: [0,53; 0,80], $p < 0,0001$). Dieser Vorteil drückt sich auch im Vergleich des medianen Gesamtüberlebens aus, das in der Studie ALCYONE unter der Therapie mit D-VMP ca. 30 Monate später erreicht wird als im Vergleichsarm. Dies entspricht einem Überlebensvorteil von knapp 2,5 Jahren für Patienten im Daratumumab-Arm.

Dieses Ergebnis wird in der vom G-BA geforderten Sensitivitätsanalyse bestätigt (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich zum Zeitpunkt des Erreichens der initial geplanten finalen Analyse zum Gesamtüberleben mit Zensierung aller Patientinnen und Patienten nach Eintreten von 330 Ereignissen eine statistisch signifikante und sehr deutliche Reduktion des Sterberisikos um 34 % (HR=0,66, 95 %-KI: [0,53; 0,82]; $p = 0,0002$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis ist im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 53,59 Monate im Kontrollarm. Das Ergebnis ist konsistent zur finalen Analyse.

Mit der finalen Analyse können für die Studie ALCYONE auf Basis einer hohen Ereignisrate und einer langen Nachbeobachtungszeit reife Daten mit hoch signifikanten Vorteilen im Endpunkt Gesamtüberleben gezeigt werden, deren Ausmaß als erheblich betrachtet werden kann. Zudem wird die Ergebnissicherheit durch das Erreichen des medianen Gesamtüberlebens sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm erhöht. Da das Verzerrungspotenzial der Studie und des Endpunkts Gesamtüberleben insgesamt niedrig ist, kann in der Nutzenkategorie Mortalität ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Aufgrund der nachhaltigen und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer von im Median fast 2,5 Jahren in der Studie ALCYONE ergibt sich für D-VMP gegenüber der Vergleichstherapie in der Nutzenkategorie Mortalität somit insgesamt ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen**.

4.4.2.2 Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird insbesondere aus den patientenrelevanten Endpunkten *Langzeitremission* sowie dem *EQ-5D VAS* und den *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* abgeleitet. Für die patientenberichteten Endpunkte werden die Auswertungen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung betrachtet. Außerdem wird der klinisch relevante Endpunkt *PFS* ergänzend dargestellt.

Langzeitremission

Mit dem vorliegenden Nutzendossier können Langzeitdaten für das vorliegende Anwendungsgebiet mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von über 7 Jahren gezeigt werden, die es möglich machen, Langzeitremissionen der Patienten zu untersuchen. Im Behandlungsarm erreichen 66 (18,9%) Patienten und im Kontrollarm 12 (3,4%) Patienten eine *Langzeitremission*, im Sinne eines mindestens kompletten Ansprechens über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren. Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio

(OR=6,90, 95 %-KI: [3,61; 13,20]; $p<0,0001$) und das Relative Risiko (RR=5,68, 95 %-KI: [3,12; 10,34]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede zum Vorteil für den Behandlungsarm mit Daratumumab. Insgesamt befinden sich in der Studie ALCYONE 78 (11%) Patienten in einer Langzeitremission.

Das Erreichen des Endpunktes geht per Definition mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens (mindestens 5 Jahre bzw. 60 Monate) einher. Für Patienten in Langzeitremission zeigt sich auch nach Monat 60 eine günstige Entwicklung hinsichtlich des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Patienten, die keine *Langzeitremission* erreichen. Es tritt nach dem Erreichen einer Langzeitremission über 5 Jahre sowohl im VMP- als auch im D-VMP-Arm jeweils nur ein Todesfall bis zum Studienende auf. Keinem der beiden Todesfälle geht eine Progression der Erkrankung voraus.

Die Ergebnisse der Studie ALCYONE zeigen insgesamt, dass die Betrachtung des mindestens kompletten Ansprechens über mindestens 5 Jahre eine messbare, klinisch aussagekräftige Definition ist, um Patienten in einer *Langzeitremission* zu identifizieren. Anhand der Auswertung der Langzeitdaten der Studie ALCYONE kann gezeigt werden, dass signifikant mehr Patienten unter D-VMP im Vergleich zu VMP eine *Langzeitremission* erreichen. Insgesamt kann dies als das Erreichen eines kurativen Zustands bezeichnet werden und bestätigt die Patientenrelevanz des Endpunkts Langzeitremission.

EQ-5D VAS

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

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen werden mit einer MCID von ≥ 10 Punkten zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

Für die *Zeit bis zur ersten Verbesserung* zeigt sich in der Studie ALCYONE insgesamt für die vom EORTC QLQ-C30 umfassten Symptomskalen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Studie ALCYONE zeigt sich in der *Zeit bis zur ersten 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 79,47 Monate und im Kontrollarm 33,38 Monate. Es ergeben sich Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Verlängerung der Zeit, bis die Verschlechterung eintritt, um ca. 46 Monate und die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des Symptoms zu erleiden, um 25 %.

Weiterhin zeigt sich in der *Zeit bis zur ersten Verschlechterung* des Symptoms *Fatigue* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Die mediane *Zeit bis zur ersten Verschlechterung* in der Symptomskala *Fatigue* beträgt im

Behandlungsarm mit Daratumumab 45,93 Monate und im Kontrollarm 17,05 Monate. Es ergeben sich Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Verlängerung der Zeit, bis die Verschlechterung eintritt, um ca. 28,9 Monate und die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des Symptoms zu erleiden, um 22 %.

Für alle weiteren Symptomskalen sind keine signifikanten Unterschiede in der *Zeit bis zur ersten Verschlechterung* zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

PFS (ergänzend dargestellt)

In der Studie ALCYONE zeigt sich für *PFS* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Das mediane *PFS* beträgt 36,40 Monate im Behandlungsarm und 19,28 Monate im Kontrollarm. Es ergibt sich ein erheblicher Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, um 57 %.

Zusammenfassung Morbidität

Die Ergebnisse der Studie ALCYONE zeigen insgesamt, dass die Betrachtung eines mindestens kompletten Ansprechens über mindestens 5 Jahre ein messbarer, klinisch aussagekräftiger Endpunkt ist, um Patienten in einer Langzeitremission zu identifizieren. Anhand der Auswertung der Langzeitdaten der Studie ALCYONE kann gezeigt werden, dass signifikant mehr Patienten unter D-VMP im Vergleich zu VMP eine Langzeitremission erreichen. Insgesamt kann dies als das Erreichen eines kurativen Zustands bezeichnet werden und bestätigt die Patientenrelevanz des Endpunkts Langzeitremission. Des Weiteren zeigen sich signifikante Vorteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab in den Endpunkten *Zeit bis zur ersten Verschlechterung* des Symptoms *Schmerz* und *Fatigue*. Dieser patientenrelevante Vorteil der Morbidität zeigt sich konsistent auch im klinisch relevanten Endpunkten *PFS*.

In der Gesamtschau ergeben sich somit in der Nutzenkategorie Morbidität für die Daratumumab-Kombination signifikante patientenrelevante Vorteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Vorteile äußern sich insbesondere in einer verbesserten Krankheitssymptomatik und dem Erreichen von Langzeitremissionen. Die Ergebnisse in der Endpunktkategorie Morbidität sind darüber hinaus konsistent mit denen der Nutzenkategorie Lebensqualität, wie im folgenden Abschnitt dargestellt wird. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten erheblichen und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

4.4.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen in der Nutzenkategorie Lebensqualität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* und den Funktionsskalen abgeleitet. Dazu werden die Auswertungen für die *Zeit bis zur ersten Verbesserung* bzw. *Verschlechterung* betrachtet.

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Der Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand* und die Funktionsskalen werden mit der MCID von ≥ 10 Punkten zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen. In der Studie ALCYONE zeigt sich für den *Allgemeinen Gesundheitszustand* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung für den *Allgemeinen Gesundheitszustand* beträgt im Behandlungsarm mit Daratumumab 85,78 Monate und im Kontrollarm 44,45 Monate. Es ergeben sich signifikante Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Verlängerung der Zeit, bis die Verschlechterung eintritt, um ca. 41 Monate und die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung zu erleiden, um 28 %.

Für die Funktionsskalen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen für die *Zeit bis zur ersten Verbesserung und Verschlechterung*.

Zusammenfassung Lebensqualität

Es zeigt sich für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison in der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** ein signifikanter Vorteil im Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand*. Es wird somit deutlich, dass sich die Vorteile der Nutzenkategorie Morbidität in Vorteilen in der Lebensqualität für Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab widerspiegeln. Dieser Vorteil drückt sich in einer relevanten, langfristigen Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen**.

4.4.2.4 Verträglichkeit

Gesamtraten der Verträglichkeit

In der Studie ALCYONE zeigt sich zum finalen Datenschnitt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den Gesamtraten der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), schwerwiegenden UE und UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Komponente). Trotz Hinzunahme einer zusätzlichen hochwirksamen Substanz zu einem bestehenden Therapieregime zeigen sich somit keine Nachteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab bei *Schweren Unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* bzw. bei den *Therapieabbrüchen*.

Bei der Gesamtrate der ergänzend dargestellten *Jeglichen UE* ergibt sich für die Studie ALCYONE ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab. Darüber hinaus ergibt sich für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Das Risiko, ein solches Ereignis zu erleiden, wird im Behandlungsarm mit Daratumumab um 52% reduziert.

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.

UE von besonderem Interesse und weitere mit ihnen klinisch zusammenhängende UE auf SOC/PT-Ebene

Es wird im Folgenden auf *UE von besonderem Interesse* eingegangen, die in der Studie ALCYONE signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen aufzeigen. Neben den *UE von besonderem Interesse* werden auch entsprechende signifikante Ergebnisse auf Ebene der SOC bzw. PT dargestellt, die in den gleichen klinischen Kontext einordbar sind.

UE von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen und weitere mit ihnen klinisch zusammenhängende UE auf SOC/PT-Ebene

In der als *UE von besonderem Interesse* erhobenen SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* tritt in der Studie ALCYONE ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Jegliche UE, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *Schwerwiegende UE* auf. Für *Jegliche UE* auf Ebene der individuellen PTs zeigt sich dieser statistisch signifikante Unterschied bei den PTs Infektion der oberen Atemwege und Pneumonie.

Klinische Betrachtung

Die Ereignisse der als *UE von besonderem Interesse* erhobenen SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* werden mit Antibiotika, Virostatika und Antimykotika sowie der Transfusion von Immunglobulinen behandelt (10). Sie sind bekannt, gut behandelbar und führen nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen.

UE von besonderem Interesse-Infusionsreaktionen

In der vorgelegten Studie ALCYONE wurden Infusionsreaktionen aufgrund des Studiendesigns ausschließlich im Behandlungsarm mit Daratumumab als *UE von besonderem Interesse* erhoben und als solche dokumentiert. Folglich zeigt sich bei der Betrachtung dieser Ereignisse ein Nachteil für die Behandlung mit Daratumumab. In der Studie ALCYONE führen Infusionsreaktionen in fünf Fällen zu einem Therapieabbruch mindestens einer Komponente. Insgesamt zeigt sich in den Infusionsreaktionen ein Nachteil vor allem in der Kategorie *Jegliche UE*.

Klinische Betrachtung

Infusionsreaktionen sind bekannte und gut beherrschbare UE der Therapie mit Daratumumab, die überwiegend bei erster Infusion auftreten und ausführlich in der Fachinformation beschrieben werden (11). Infusionsreaktionen treten in der Regel überwiegend als *nicht Schwerwiegende UE / nicht Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* auf. Die in der Studie ALCYONE beobachteten Nachteile in der Kategorie *Jegliche UE* sind bekannt, gut behandelbar und führen nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen. Durch die Möglichkeit einer s.c. Gabe von Daratumumab, die seit 2020 zugelassen ist, können diese infusionsbedingten UE deutlich reduziert werden (155).

UE von besonderem Interesse-Covid-19

Da alle Teilnehmer des VMP-Arms die Studienbehandlung vor dem Beginn der Covid-19-Pandemie abgeschlossen hatten, wurden in der vorgelegten Studie ALCYONE ausschließlich im Behandlungsarm mit Daratumumab Covid-19 Infektionen erfasst (12). Daher wurden im Vergleichsarm keine Covid-19 Infektionen dokumentiert. Das HR ist nicht auswertbar. Die Rekrutierung für die Studie wurde vor Beginn der Covid-19-Pandemie abgeschlossen und nicht beeinträchtigt.

Klinische Betrachtung

Im Zusammenhang mit der Covid-19 Pandemie wurden Sicherheitsmaßnahmen für die Studie ALCYONE erlassen. Darunter die Option für die Prüfarzte, Infusionen über eine kürzere Infusionsdauer (90 Minuten) zu verabreichen und die Möglichkeit, dass Studienteilnehmer von Daratumumab i.v. auf Daratumumab s.c. wechseln, um die Verweildauer im Studienzentrum zu begrenzen. Covid-19 Infektionen treten vor allem als *Jegliche UE* im Behandlungsarm mit Daratumumab auf (31 Fälle). In 8 Fällen (2,3 %) trat ein Scherwiegendes UE der PT Covid-19 auf. In der Regel sind Covid-19 Infektionen gut beherrschbar und es traten keine Fälle von Therapieabbrüchen in Folge des Auftretens einer Covid-19 Infektion auf.

UE von besonderem Interesse-Hypertonie

In dem als UE von besonderem Interesse erhobenen PT *Hypertonie* tritt in der Studie ALCYONE ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Jegliche UE* auf.

Klinische Betrachtung

Hypertonie ist eine gerade in dem Alter der Patientenpopulation häufig auftretende Erkrankung des vaskulären Systems, die sich häufig unbemerkt von den Patienten darstellt. Der PT Hypertonie tritt als *Jegliches UE* bei 11 (3,1 %) Studienteilnehmern im VMP-Arm bzw. 52 (15,0 %) Studienteilnehmern im D-VMP-Arm auf. In beiden Behandlungsarmen wurde der Median für den Endpunkte nicht erreicht. Im D-VMP-Arm wurden zwei Fälle von Hypertonie als therapieabhängige schwerwiegende unerwünschte Wirkung festgestellt, im VMP-Arm trifft dies auf einen Fall zu. In der Regel ist die Hypertonie medikamentös beherrschbar und es traten keine Therapieabbrüche in Folge des Auftretens einer Hypertonie auf.

UE von besonderem Interesse-Anämie

In dem als UE von besonderem Interesse erhobenen PT-Aggregation *Anämie* tritt in der Studie ALCYONE ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Jegliche UE* auf. In den übrigen Schweregraden zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Klinische Betrachtung

Anämien der Kategorie *Jegliche UE* sind ggf. therapiebedürftig. Das seltenere Auftreten von Anämien führt in dem Behandlungsarm mit Daratumumab zu weniger Transfusionen von Erythrozyten im Vergleich zum Kontrollarm (13). In der PT-Aggregation *Anämie* tritt im Behandlungsarm mit Daratumumab ein Therapieabbruch und zwei Therapieabbrüche im Kontrollarm auf.

UE von besonderem Interesse-Periphere Neuropathie

In dem als UE von besonderem Interesse erhobenen HLT *Periphere Neuropathie* tritt in der Studie ALCYONE ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Jegliche UE* auf. In den übrigen Schweregraden zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Klinische Betrachtung

Periphere Neuropathien sind ein bekanntes unerwünschtes Ereignis der Therapie mit Bortezomib (156). Für den HLT *Periphere Neuropathien NEC* tritt ein Vorteil überwiegend in der Verringerung bzw. Vermeidung auf Ebene der jeglichen unerwünschten Ereignissen auf. Auf Ebene der SOC/PT spiegelt sich dieser Vorteil in der PT *Periphere Sensorische Neuropathien* in den *Jeglichen* und *Schweren* (CTCAE Grad ≥ 3) *Unerwünschten Ereignissen* wider.

Weitere Betrachtung von UE auf Ebene der SOC und PT

Verschiedene weitere UE, die nicht bereits im Rahmen der UE von besonderem Interesse im letzten Abschnitt betrachtet wurden, führen ausschließlich in der Kategorie *Jegliche UE* auf Ebene der SOC und PT zu statistisch signifikanten Unterschieden zuungunsten und zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Diese sind in Tabelle Tabelle 4-109 ausführlich dargestellt. Die beobachteten UE führen nicht zu signifikant mehr Therapieabbrüchen.

Zusammenfassung Verträglichkeit

Insgesamt ergibt sich im Vergleich zur vorhergehenden Bewertung der Studie ALCYONE 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 und gut behandelbar. Die *Unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)*, zeigen eine deutliche Risikoreduktion um 52 %

zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. In der Studie ALCYONE zeigen sich für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison in der Nutzenkategorie Verträglichkeit Vor- und Nachteile. Aufgrund der relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen im Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* sowie aufgrund der Verringerung von *Anämien* und *Peripheren Neuropathien* ergibt sich ein **geringer Zusatznutzen**.

4.4.2.5 Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie ALCYONE zeigen keine Anzeichen von Effektunterschieden in den aufgeführten Subgruppen. Interaktionen treten bei allen Endpunkten nur vereinzelt auf. Es ist bei den untersuchten Subgruppenvariablen kein Muster zu erkennen, das auf einen nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lassen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

4.4.2.6 Gesamtbewertung

Tabelle 4-199: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ALCYONE Gesamte Studienpopulation (D-VMP vs. VMP), Finaler Datenschnitt
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
Mortalität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
Gesamtüberleben
82,96 vs. 53,58 Monate HR = 0,65; 95 %-KI: [0,53; 0,80]; p < 0,0001
Morbidität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Langzeitremission
D-VMP: 66/350 (18,9%) vs. VMP: 12/356 (3,4%) RR = 5,68; [3,12; 10,34]; p<0,0001
EQ-5D VAS Verbesserung/Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 10

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ALCYONE Gesamte Studienpopulation (D-VMP vs. VMP), Finaler Datenschnitt
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a
<i>Fatigue Zeit bis zur ersten Verschlechterung</i> 45,93 vs. 17,05 Monate HR = 0,78; [0,61; 0,999]; p = 0,0488
<i>Schmerz Zeit bis zur ersten Verschlechterung</i> 79,47 vs. 33,38 Monate HR = 0,75; [0,57; 0,98]; p = 0,0325
Progressionsfreies Überleben (PFS)
36,40 vs. 19,28 Monate HR = 0,43; [0,36; 0,51]; p < 0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
66,76 vs. 25,86 Monate HR= 0,37; [0,30; 0,45]; p < 0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand - Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 10
<i>Zeit bis zur ersten Verschlechterung</i> 85,78 vs. 44,45 Monate HR = 0,72; [0,54; 0,95]; p = 0,0226
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 10
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
Verträglichkeit Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: geringer Zusatznutzen
Schwerwiegende UE
35,91 vs. 41,13 Monate HR= 1,17; [0,91; 1,50]; p = 0,2164
Schwere UE CTCAE-Grad ≥3
0,61 vs. 0,95 Monate HR= 1,07; [0,90; 1,27]; p = 0,4586
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)
NA vs. NA Monate HR= 0,48; [0,26; 0,86]; p = 0,0134
UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)
NA vs. 45,47 Monate HR= 0,81; [0,51; 1,29]; p = 0,3823
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ^b
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ALCYONE Gesamte Studienpopulation (D-VMP vs. VMP), Finaler Datenschnitt
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a
Jegliche UE: n/N = 99/346 (28,6 %)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathien
Jegliche UE: NA vs. NA Monate HR = 0,74; 95 %-KI: [0,57; 0,96]; p = 0,0240
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Anämie
Jegliche UE: NA vs. NA Monate HR = 0,69; 95 %-KI: [0,53; 0,90]; p = 0,0056
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Jegliche UE: 6,37 vs. 10,64 Monate HR = 1,43; 95 %-KI: [1,17; 1,74]; p = 0,0005 Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 : NA vs. 41,13 Monate HR = 1,43; 95 %-KI: [1,00; 2,03]; p = 0,0484 Schwerwiegende UE: NA vs. 41,13 Monate HR = 1,79; 95 %-KI: [1,23; 2,61]; p = 0,0024
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Hypertonie
Jegliche UE: NA vs. NA Monate HR = 3,27; 95 %-KI: [1,65; 6,47]; p = 0,0007
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Covid-19
Jegliche UE: n/N = 31/346 (9,0 %)
a: Es werden die Ergebnisse der Endpunkte zum finalen Datenschnitt berichtet. b: Es sind ausschließlich die Ergebnisse der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse mit signifikanten Unterschieden zugunsten oder zuungunsten des Behandlungsarms aufgeführt. Zusätzlich sind die Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse <i>Infusionsreaktionen</i> und <i>Covid-19</i> aufgeführt, die nur im Behandlungsarm vorkommen konnten. Ausführliche Ergebnisse zu allen weiteren Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.11.3 aufgeführt. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; NEC: Nicht an anderer Stelle klassifiziert (Not Elsewhere Classified); OR: Odds Ratio; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SMQ: Standardisierte MedDRA Abfrage (standardised MedDRA Queries); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison; vs: versus.

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ALCYONE Gesamte Studienpopulation (D-VMP vs. VMP), Finaler Datenschnitt
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15, 16).

Die Ergebnisse des finalen Datenschnittes der Studie ALCYONE zeigen in der Gesamtschau nicht nur in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität übereinstimmend Vorteile für die Kombinationstherapie mit Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, sondern liefern mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von über 7 Jahren erstmals reife Langzeitdaten, die eine deutliche Überlegenheit gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien VMP bestätigen.

Sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm wurde das mediane *Gesamtüberleben* erreicht. In der Studie ALCYONE kann für D-VMP gegenüber der Vergleichstherapie eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer von im Median fast 2,5 Jahren gezeigt werden.

In der Nutzenkategorie Morbidität zeigen sich signifikante Vorteile in den Symptomskalen *Schmerz* und *Fatigue*, die in Einklang mit den Vorteilen der Lebensqualität im Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand* stehen. Anhand der Auswertung der Langzeitdaten kann gezeigt werden, dass signifikant mehr Patienten unter D-VMP im Vergleich zu VMP eine Langzeitremission erreichen. Insgesamt kann dies als das Erreichen eines kurativen Zustands bezeichnet werden.

In der Nutzenkategorie Verträglichkeit zeigen sich Vor- und Nachteile, wobei der Vorteil in den unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, die Nachteile überwiegt.

Damit bestätigen sich nicht nur die Ergebnisse der initialen Nutzenbewertung, sondern es zeigt sich eine bisher nicht erreichte deutliche und nachhaltige Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer und eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen und somit ein **Hinweis für einen erheblichen 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 4-200: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im

betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die

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.

verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom). Stand: 22. März 2019. 2019 [abgerufen am: 27.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5653/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab_TrG.pdf.*
2. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison). 2023 [abgerufen am: 27.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5829/2023-01-19_AM-RL-XII_Daratumumab_D-403_BAnz.pdf.*
3. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.: 2023 [abgerufen am: 28.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3280/VerfO_2023-07-20_iK_2023-11-08.pdf.*
4. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol. A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy. Protocol 54767414MMY3007; Phase 3 Amendment 8, JNJ-54767414 Daratumumab, Stand: 02. Juni 2021. 2021.*
5. Janssen-Cilag GmbH. *Anschreiben: Verschiebung Wiederbewertung Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403. Stand: 27. September 2021. 2021.*
6. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und*

- Prednison*) Stand: 2. Dezember 2021. 2021 [abgerufen am: 27.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8080/2021-12-02_AM-RL_XII_Daratumumab_D-403_TrG.pdf.
7. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination With VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-Dose Therapy (Asia Pacific region). Protocol 54767414MMY3011; Phase 3 Amendment 5, JNJ-54767414 (daratumumab). Stand: 2. September 2021. 2021.*
 8. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Daratumumab (D-812), Stenografisches Wortprotokoll. Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 8. August 2022 von 10:00 Uhr bis 10:47 Uhr. 2022 [abgerufen am: 23.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-809/2022-08-08_Wortprotokoll_Daratumumab_D-812.pdf.*
 9. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf (Multiples Myelom, nach mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason)) Stand: 15. September 2022. 2022 [abgerufen am: 27.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8817/2022-09-15_AM-RL-XII_Daratumumab_D-812_TrG.pdf.*
 10. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Onkopedia Leitlinien Multiples Myelom. Stand: Mai 2018. 2018 [abgerufen am: 24.11.2023]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.*
 11. Janssen-Cilag International N.V. *Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2023. 2023.*
 12. Janssen Research & Development LLC. *Abbreviated Final Overall Survival Analysis Clinical Study Report. Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy. ALCYONE Stand: 25. Oktober 2023. 2023.*
 13. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Study Report. A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy ALCYONE Protocol 54767414MMY3007; Phase 3 JNJ-54767414 (daratumumab). Date: 31 October 2017. 2017.*
 14. Janssen Research & Development LLC. *A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy - Clinical Protocol Amendment 5. 2018.*

15. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie 54767414MMY3007 ALCYONE*. 2023.
16. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie 54767414MMY3007 ALCYONE (Langzeitremissionen)*. 2023.
17. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Befristeter Beschluss vom 22. März 2019 (2018-10-01-D-403), Beratungsanforderung 2018-B-090/2021-B-299-z Daratumumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom. (Datum: 30. September 2021)*. 2021.
18. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-090. Daratumumab zur Erstlinienbehandlung des multiplen Myelom. (Datum: 18. Juni 2018)*. 2018.
19. 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: 16.08.2023*. 1988 [abgerufen am: 28.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/BJNR024820988.html.
20. 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) § 35b Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln*. 1988 [abgerufen am: 18.10.2023]. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35b.html.
21. Janssen-Cilag International N.V. *Fachinformation DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung*. Stand: Februar 2023. 2023.
22. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Daratumumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)*. Stand: 18. März 2022. 2022 [abgerufen am: 24.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5337/2022-03-18_AM-RL-XII_Daratumumab_D-736_BAnz.pdf.
23. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. Journal of the Medical Library Association. 2006;94(4):451-455.
24. Lefebvre C GJ, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf M-I, Noel-Storr A, Paynter R, Rader T, Thomas J, Wieland LS. *Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies*. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022)*. 2022.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80 Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie, Rapid Report. Version 1.1*. 2011 [abgerufen am: 28.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a10-05_rapid_report_surrogatendpunkte_in_der_onkologie.pdf.

26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Allgemeine Methoden. Version 7.0.* 2023 [abgerufen am: 28.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_entwurf-fuer-version-7.pdf.
27. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/035OL.* 2022 [abgerufen am: 24.11.2023]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/multiples-myelom/>
28. 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.* 2017 [abgerufen am: 28.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf.
29. FDA. *Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Clinical Trial Endpoints the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Stand: Dezember 2018.* 2018 [abgerufen am: 28.11.2023]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>.
30. 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.
31. Félix J, Aragão 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.
32. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. *International uniform response criteria for multiple myeloma.* Leukemia. 2006;21:1134.
33. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. *Erratum: International uniform response criteria for multiple myeloma.* Leukemia. 2007;20(12):2220-2220.
34. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. *Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1.* Blood. 2011;117(18):4691-4695.
35. Mateos M-V, Nooka AK, Larson SM. *Moving Toward a Cure for Myeloma.* American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2022(42):643-654.
36. Goldschmidt H. *Multiples Myelom – bald heilbar?* Der Internist. 2021;62(5):562-570.
37. Ghandili S, Weisel KC, Bokemeyer C, Leypoldt LB. *Current Treatment Approaches to Newly Diagnosed Multiple Myeloma.* Oncol Res Treat. 2021;44(12):690-699.
38. Universitätsklinikum Freiburg. *Programm zum 14th Multiple Myeloma Meeting 2023: Is cure possible in MM?* Universitätsklinikum Freiburg. 2023.
39. Lehnert N, Becker N, Benner A, Pritsch M, Löprrich M, Mai EK, et al. *Analysis of long-term survival in multiple myeloma after first-line autologous stem cell transplantation: impact of clinical risk factors and sustained response.* Cancer Med. 2017;7(2):307-316.
40. Engelhardt M, Kortüm M, Goldschmidt H, Merz M. [ahead of print]. *Haematologica.* 2023.

41. Engelhardt G, Schinke, Tonnar, Karantzelis, Greil, Miething, Wäsch. *14th MM Meeting 2023: Is cure possible in MM; Vortrag: Overview: insights into cure options in MM.* 2023.
42. Gay F, Larocca A, Wijermans P, Cavallo F, Rossi D, Schaafsma R, et al. *Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients.* Blood. 2011;117(11):3025-3031.
43. Barlogie B, Mitchell A, van Rhee F, Epstein J, Morgan GJ, Crowley J. *Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence.* Blood. 2014;124(20):3043-3051.
44. Lonial S, Anderson KC. *Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma.* Leukemia. 2014;28(2):258-268.
45. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2014-B-019. Daratumumab zur Behandlung des Multiplen Myeloms. (Datum: 17. Juli 2014).* 2014.
46. Laubach J, Richardson P, Anderson K. *Multiple myeloma.* Annu Rev Med. 2011;62:249-264.
47. Mina R, Oliva S, Boccadoro M. *Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: State of the Art and Future Perspectives.* J Clin Med. 2020;9(7).
48. Martinez-Lopez J, Lahuerta JJ, Pepin F, Gonzalez M, Barrio S, Ayala R, et al. *Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma.* Blood. 2014;123(20):3073-3079.
49. Paiva B, van Dongen JJ, Orfao A. *New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma.* Blood. 2015;125(20):3059-3068.
50. Goldschmidt H, Raab MS, Neben K, Weisel K, Schmidt-Wolf IGH. *Strategien beim rezidivierten/refraktären multiplen Myelom.* Der Onkologe. 2014;20(3):250-256.
51. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. *Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol. 2017;28(suppl_4):iv52-iv61.
52. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Chandler JC, et al. *Multiple Myeloma, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.* J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(2):230-269.
53. EuroQol Group. *EQ-5D-5L Valuation: Standard value sets.* 2021 [abgerufen am: 23.11.2023]. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/valuation-standard-value-sets/>.
54. Ludwig K, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. *German Value Set for the EQ-5D-5L.* Pharmacoeconomics. 2018;36(6):663-674.
55. 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. Stand: 2. Januar 2018.: 2018 [abgerufen am: 23.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2094/2017-10-10_Nutzenbewertung-G-BA_Avelumab_D-308.pdf.*
56. Rabin R, de Charro F. *EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group.* Ann Med. 2001;33(5):337-343.
57. 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 geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason), Vorgangsnummer 2020-02-15-D-522 2020 [abgerufen am: 23.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6792/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-521_TrG.pdf.*
58. EuroQol Research Foundation. *EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 3.0. Updated September 2019.* 2019 [abgerufen am: 23.11.2023]. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/publications/user-guides/>.
 59. König HH, Ulshöfer A, Gregor M, von Tirpitz C, Reinshagen M, Adler G, et al. *Validation of the EuroQol questionnaire in patients with inflammatory bowel disease.* Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002;14(11):1205-1215.
 60. 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):551-559.
 61. de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, van Sandick JW, Hulscher JB, de Haes JC, et al. *Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life?* Qual Life Res. 2004;13(2):311-320.
 62. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib. Stand 21. Juli 2016.* 2016 [abgerufen am: 23.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3892/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_TrG.pdf.
 63. 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.* [abgerufen am: 23.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7538/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-612_TrG.pdf.
 64. 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 [abgerufen am: 23.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5647/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_TrG.pdf.
 65. 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 [abgerufen am: 27.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5747/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_D-414_TrG.pdf.
 66. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie 54767414MMY3011 OCTANS.* 2023.
 67. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung.* [abgerufen am: 28.11.2023]. Verfügbar unter:

- <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/>.
68. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2019-B-097. Daratumumab für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom. (Datum: 21. August 2019).* 2019.
 69. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit einem Aromatasehemmer). Stand: 2. Mai 2019.* 2019 [abgerufen am: 27.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5713/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-400_TrG.pdf.
 70. 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: 1. Dezember 2016* 2016 [abgerufen am: 27.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4073/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_TrG.pdf.
 71. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan- Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). Stand: 15. Februar 2018.* 2018 [abgerufen am: 27.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4802/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_TrG.pdf.
 72. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). Stand: 15.02.2018.* 2018 [abgerufen am: 27.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4804/2018-02-15_AM-RL_XII_Daratumumab_D-310_TrG.pdf.
 73. 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.* J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-376.
 74. Hays RD HT, Carson S, Ware JE. *User's Guide for the Multitrait Analysis Program (MAP).* R&D Corporation, Santa Monica. 1988.
 75. Hays RD, Hayashi T. *Beyond internal consistency reliability: Rationale and user's guide for Multitrait Analysis Program on the microcomputer.* Behavior Research Methods, Instruments, & Computers. 1990;22(2):167-175.
 76. Groenvold M, Klee MC, Sprangers MA, Aaronson NK. *Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement.* J Clin Epidemiol. 1997;50(4):441-450.

77. 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*. J Clin Oncol. 1995;13(5):1249-1254.
78. 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):604-613.
79. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. *Interpreting the Significance of Changes in Health-Related Quality-of-Life Scores*. Journal of Clinical Oncology. 1998;Vol 16(1 (January)):139-144.
80. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *IQWiG-Berichte – Nr. 1061 Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung. Version 1.0*. 2021 [abgerufen am: 17.03.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4212/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-603.pdf.
81. 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) Ausfertigungsdatum: 28.12.2010*. 2010 [abgerufen am: 24.11.2024]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
82. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Daratumumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)*. Stand: 18. März. 2022. 2022 [abgerufen am: 28.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8362/2022-03-18_AM-RL-XII_Daratumumab_D-736_TrG.pdf.
83. Janssen Research & Development LLC. *Abbreviated Clinical Study Report. A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy ALCYONE Protocol 54767414MMY3007; Phase 3 JNJ-54767414 (daratumumab)*. Date: 07 November 2019. 2019.
84. Janssen Research & Development LLC. *Abbreviated Final Analysis Clinical Study Report. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination With VMP (D-VMP), in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High-Dose Therapy (Asia Pacific Region) OCTANS Protocol 54767414MMY3011; Phase 3 JNJ-54767414 (daratumumab)*. Date: 5 June 2023. 2023.
85. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Dokumentvorlage Anl2_6_Modul4, Version vom 16.12.2021*. 2021 [abgerufen am: 27.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2021-12-16_An12_6_Modul4.pdf.
86. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Study Report. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination With VMP (D-VMP)*,

- in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-Dose Therapy (Asia Pacific region) OCTANS Protocol 54767414MMY3011; Phase 3 JNJ-54767414 (daratumumab). Date: 23 December 2020. 2020.*
87. EMA. European Medicines Agency. ICH Topic E 5 (R1) Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data. Stand: September 1998. 1998.
 88. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Fulvestrant). Stand: 02. Mai 2019. 2019 [abgerufen am: 28.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3768/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-401_BAnz.pdf.
 89. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 719, Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019 [abgerufen am: 28.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2708/2018-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Abemaciclib-D-401.pdf.
 90. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1266 Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). 2022 [abgerufen am: 28.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5162/2021-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab_D-736_aktualisiert.pdf.
 91. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Janssen-Cilag GmbH, Daratumumab (DARZALEX®), Modul 4A, Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403. 2018 [abgerufen am: 23.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2623/2018-09-28_Modul4A_Daratumumab.pdf.
 92. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison). Stand: 19. Januar 2023. 2023 [abgerufen am: 27.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9205/2023-01-19_AM-RL-XII_Daratumumab_D-403_TrG.pdf.
 93. Janssen Research & Development LLC. Statistical Analysis Plan. A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (DVMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy. 2017.
 94. Janssen Research & Development LLC. Statistical Analysis Plan. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination With VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High- Dose Therapy (Asia Pacific region) - Amendment 2. Stand: 07. September 2020. 2020.

95. EMA. *European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Darzalex Procedure No. EMEA/H/C/004077/II/0011 Stand: 26. Juli 2018.* 2018.
96. Fu W, Bang S-M, Huang H, Kim K, Li W, An G, et al. *Bortezomib, Melphalan, and Prednisone With or Without Daratumumab in Transplant-ineligible Asian Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: The Phase 3 OCTANS Study.* *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.* 2023;23(6):446-455.e444.
97. Knop S, Mateos M-V, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, Doyen C, et al. *Health-related quality of life in patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for stem cell transplantation: results from the randomized phase III ALCYONE trial.* *BMC Cancer.* 2021;21(1):659.
98. Mateos M-V, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, et al. *Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial.* *The Lancet.* 2020;395(10218):132-141.
99. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. *Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma.* *New England Journal of Medicine.* 2018;378(6):518-528.
100. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Knop S, Doyen C, et al. *Daratumumab Plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone Versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone in Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Frailty Subgroup Analysis of ALCYONE.* *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.* 2021;21(11):785-798.
101. Janssen Research & Development LLC. *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.* 2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02195479>.
102. Janssen Research & Development LLC. *A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination With VMP (D-VMP), in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High-dose Therapy.* 2014. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02195479>.
103. Janssen-Cilag International N.V. *A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy.* https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002272-88.
104. Janssen Research & Development LLC. *Synopsis. A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy.* 2017. <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/additionaldocs.xhtml?mpdidentifier=2672891>.
105. Janssen Research & Development LLC. *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)*. 2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03217812>.
106. Janssen Research & Development LLC. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination With VMP (D-VMP), in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High-Dose Therapy (Asia Pacific Region)*. 2017. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03217812>.
107. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Janssen-Cilag GmbH, Daratumumab (DARZALEX®), Modul 1, Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403*. 2018 [abgerufen am: 23.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2619/2018-09-28_Modul1_Daratumumab.pdf.
108. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Janssen-Cilag GmbH, Daratumumab (DARZALEX®), Modul 3, Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403*. 2018 [abgerufen am: 23.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2622/2018-09-28_Modul3A_Daratumumab.pdf.
109. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom) Beschluss vom: 22. März 2019/2. Dezember 2021/19. Januar 2023 gültig bis: 1. Dezember 2023, In Kraft getreten am: 22. März 2019/2. Dezember 2021/19. Januar 2023, BAnz AT 16.05.2019 B5/22.12.2021 B4/10.02.2023 B3*. 2023 [abgerufen am: 23.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-402/2023-01-19_Geltende-Fassung_Daratumumab_D-403.pdf.
110. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *IQWiG-Berichte – Nr. 732, Daratumumab (multiples Myelom) – Addendum zum Auftrag A18-66*. 2019 [abgerufen am: 23.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a19-16_daratumumab_addendum-zum-auftrag-a18-66_v1-0.pdf.
111. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *IQWiG-Berichte – Nr. 698, Daratumumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. 2018 [abgerufen am: 23.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a18-66_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
112. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Janssen-Cilag GmbH, Daratumumab (DARZALEX®), Modul 1, Vorgangsnummer 2020-02-15-D-521*. 2020 [abgerufen am: 23.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3506/2020-02-14_Modul1_Daratumumab.pdf.
113. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Janssen-Cilag GmbH, Daratumumab (DARZALEX®), Modul 4, Vorgangsnummer 2020-02-15-D-521*. 2020 [abgerufen am: 28.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3510/2020-02-14_Modul4A_Daratumumab.pdf.
114. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. 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*), Vorgangsnummer 2020-02-15-D-521. 2020 [abgerufen am: 23.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4424/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-521_BAnz.pdf.
115. 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)*, Vorgangsnummer 2020-02-15-D-521. 2020 [abgerufen am: 23.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6792/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-521_TrG.pdf.
116. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *IQWiG-Berichte – Nr. 913, Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. 2020 [abgerufen am: 23.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a21-126_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf.
117. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *IQWiG-Berichte – Nr. 947, Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet) – Addendum zum Auftrag A20-14*. 2020 [abgerufen am: 23.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a20-49_daratumumab_addendum-zum-auftrag-a20-14_v1-0.pdf.
118. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Janssen-Cilag GmbH, Daratumumab (DARZALEX®), Modul 1, Vorgangsnummer 2020-02-15-D-522*. 2020 [abgerufen am: 23.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3526/2020-02-14_Modul_1_Daratumumab.pdf.
119. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Janssen-Cilag GmbH, Daratumumab (DARZALEX®), Modul 4, Vorgangsnummer 2020-02-15-D-522*. 2020 [abgerufen am: 23.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3532/2020-02-14_Modul4A_Daratumumab.pdf.
120. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason)*, Vorgangsnummer 2020-02-15-D-522. 2020 [abgerufen am: 23.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4426/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-522_BAnz.pdf.
121. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *IQWiG-Berichte – Nr. 914, Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation geeignet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. 2020 [abgerufen am: 23.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a20-15_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
122. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *IQWiG-Berichte – Nr. 949, Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom,*

- Stammzelltransplantation geeignet) – Addendum zum Auftrag A20-15. 2020 [abgerufen am: 23.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3745/2020-08-20_Addendum-IQWiG_Daratumumab_D-522.pdf.*
123. Janssen Research & Development LLC. *120-Day Safety Update. Daratumumab Treatment for Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma who are Ineligible for Autologous Stem Cell Transplant; JNJ-54767414 (daratumumab). Date: 9 February 2018.* 2018.
 124. Janssen Research & Development LLC. *DCO 3. A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy ALCYONE. Date: 12 June 2018.* 2018.
 125. Janssen Research & Development LLC. *Abbreviated Clinical Study Report. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination With VMP (D-VMP), in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High-Dose Therapy (Asia Pacific Region) OCTANS Protocol 54767414MMY3011; Phase 3 JNJ-54767414 (daratumumab). Date: 9 December 2021.* 2021.
 126. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination With VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-Dose Therapy (Asia Pacific region) - Stand: 28. März 2017.* 2017.
 127. Cowan AJ, Baldomero H, Atsuta Y, Mikhael J, Aljurf M, Seber A, et al. *The Global State of Hematopoietic Cell Transplantation for Multiple Myeloma: An Analysis of the Worldwide Network of Blood and Marrow Transplantation Database and the Global Burden of Disease Study.* *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(12):2372-2377.
 128. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. *Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016.* *JAMA Oncol.* 2018;4(9):1221-1227.
 129. Xu LP, Lu PH, Wu DP, Sun ZM, Liu QF, Han MZ, et al. *Hematopoietic stem cell transplantation activity in China 2019: a report from the Chinese Blood and Marrow Transplantation Registry Group.* *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(12):2940-2947.
 130. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, de la Camara R, Corbacioglu S, et al. *Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years.* *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(7):1651-1664.
 131. Liu J, Liu W, Mi L, Cai C, Gong T, Ma J, et al. *Burden of multiple myeloma in China: an analysis of the Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factors Study 2019.* *Chin Med J (Engl).* 2023.
 132. Janssen-Cilag GmbH. *Berechnungen zur Versorgung mit autologer Stammzelltransplantation in Deutschland und China.* 2023.
 133. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, de la Camara R, Corbacioglu S, et al. *Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years - Appendix.* *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(7):1651-1664.
 134. ZfKD. *Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Inzidenz des Multiplen Myeloms. Fallzahlen. Jahre 2004-2019.* 2022 [abgerufen am: 19.09.2023]. Verfügbar

unter:

https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.

135. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Daratumumab*. 2022 [abgerufen am: 28.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9308/2022-09-15_AM-RL-XII_Daratumumab_D-812_ZD.pdf.
136. Mateos MV, Brinchen S, Richardson PG, Lahuerta JJ, Larocca A, Oriol A, et al. *Bortezomib cumulative dose, efficacy, and tolerability with three different bortezomib-melphalan-prednisone regimens in previously untreated myeloma patients ineligible for high-dose therapy*. *Haematologica*. 2014;99(6):1114-1122.
137. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. *Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma*. *N Engl J Med*. 2008;359(9):906-917.
138. Meregalli C. *An Overview of Bortezomib-Induced Neurotoxicity*. *Toxics*. 2015;3(3):294-303.
139. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, Gutiérrez N, Teruel AI, de Paz R, et al. *Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial*. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):934-941.
140. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, Gutiérrez N, Teruel AI, López de la Guía A, et al. *Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial*. *Blood*. 2012;120(13):2581-2588.
141. Brinchen S, Larocca A, Rossi D, Cavalli M, Genuardi M, Ria R, et al. *Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients*. *Blood*. 2010;116(23):4745-4753.
142. Palumbo A, Brinchen S, Rossi D, Cavalli M, Larocca A, Ria R, et al. *Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial*. *J Clin Oncol*. 2010;28(34):5101-5109.
143. Mateos MV, Richardson PG, Dimopoulos MA, Palumbo A, Anderson KC, Shi H, et al. *Effect of cumulative bortezomib dose on survival in multiple myeloma patients receiving bortezomib-melphalan-prednisone in the phase III VISTA study*. *Am J Hematol*. 2015;90(4):314-319.
144. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. *Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(†)*. *Ann Oncol*. 2021;32(3):309-322.
145. Larocca A, Dold SM, Zweegman S, Terpos E, Wasch R, D'Agostino M, et al. *Patient-centered practice in elderly myeloma patients: an overview and consensus from the European Myeloma Network (EMN)*. *Leukemia*. 2018.
146. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. *International Myeloma Working Group consensus statement for the management,*

- treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. Journal of Clinical Oncology. 2014;32:587-600.*
147. Callander NS, Baljevic M, Adekola K, Anderson LD, Campagnaro E, Castillo JJ, et al. *NCCN Guidelines(R) Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2022. J Natl Compr Canc Netw. 2022;20(1):8-19.*
148. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Wirkstoff Daratumumab, Stenografisches Wortprotokoll. Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 11. Februar 2019 von 12.15 Uhr bis 13.10 Uhr. 2019.*
149. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination With VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-Dose Therapy (Asia Pacific region). Protocol 54767414MMY3011; Phase 3 Amendment 3, JNJ-54767414 (daratumumab). Stand: 15. Mai 2019. 2019.*
150. Fayers PA, N. K.; Bjordal, K.; Groenvold, M.; Curran, D.; Bottomley, A. *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. (3rd ed.) European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2001.*
151. Janssen Research & Development LLC. *Data Presentation Specifications for Second Interim Analysis. A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (DVMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma Who are Ineligible for High-dose Therapy. 2023.*
152. Janssen Research & Development L. *Data Presentation Specifications – Part 2. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE(Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-Dose Therapy (Asia Pacific region). Stand: 08. Januar 2020. 2020.*
153. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. *Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. New England Journal of Medicine. 2018;378(6):518-528.*
154. 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 [abgerufen am: 24.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6792/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-521_TrG.pdf.*
155. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung. Stand: Feb 2023. 2023.*
156. Janssen Research & Development LLC. *A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy. 2014.*

157. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma*. *The Lancet Oncology*. 2014;15:e538-e548.
158. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. *International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma*. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):e328-e346.
159. Chapuy CI, Aguad MD, Nicholson RT, AuBuchon JP, Cohn CS, Delaney M, et al. *International validation of a dithiothreitol (DTT)-based method to resolve the daratumumab interference with blood compatibility testing*. *Transfusion*. 2016;56(12):2964-2972.
160. 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.
161. Tang DI, Geller NL. *Closed testing procedures for group sequential clinical trials with multiple endpoints*. *Biometrics*. 1999;55(4):1188-1192.

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	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.09.2023	
Zeitsegment	Gesamter Zeitraum bis Suchdatum	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	daratumumab.mp.	570
2	darzalex.mp.	24
3	(HuMax-CD38 or HuMax CD38 or HuMaxCD38).mp.	29
4	1 or 2 or 3	570
5	exp Multiple Myeloma/	2764
6	exp Plasmacytoma/	147
7	(multiple* adj1 myelom*).mp.	6022
8	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	37
9	myelomatos#s.mp.	36
10	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	7
11	plasm##ytom*.mp.	324
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	6164
13	4 and 12	519
14	limit 13 to (english or german)	518
15	remove duplicates from 14	513

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.09.2023	
Zeitsegment	1946 bis 01.09.2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 - Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision) (24) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (23)	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	daratumumab.mp.	1532
2	darzalex.mp.	22

3	(HuMax-CD38 or HuMax CD38 or HuMaxCD38).mp.	2
4	1 or 2 or 3	1532
5	exp Multiple Myeloma/	47823
6	exp Plasmacytoma/	8881
7	(multiple* adj1 myelom*).mp.	61031
8	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	2440
9	myelomatos#s.mp.	784
10	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	235
11	plasm##ytom*.mp.	12095
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	70256
13	4 and 12	1191
14	randomized controlled trial.pt.	599113
15	controlled clinical trial.pt.	95416
16	randomi#ed.ab.	734861
17	placebo.ab.	241111
18	clinical trials as topic.sh.	201200
19	randomly.ab.	415708
20	trial.ti.	291933
21	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	1591398
22	exp animals/ not humans.sh.	5151321
23	21 not 22	1467252
24	randomized controlled trial.pt.	599113
25	randomi#ed.mp.	1032253
26	placebo*.mp.	263497
27	24 or 25 or 26	1113701
28	13 and 23	171
29	13 and 27	143
30	28 or 29	187
31	limit 30 to (english or german)	184
32	remove duplicates from 31	183

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.09.2023	
Zeitsegment	1974 bis 01.09.2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (23)	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	daratumumab/	6341
2	daratumumab.mp.	6597
3	darzalex.mp.	200
4	945721-28-8.rn.	6139
5	(HuMax-CD38 or HuMax CD38 or HuMaxCD38).mp	10
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	6601
7	exp Multiple Myeloma/	96647
8	exp Plasmacytoma/	13699
9	(multiple* adj1 myelom*).mp.	106187
10	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	1585
11	myelomatos#s.mp.	533
12	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	113
13	plasm##ytom*.mp.	16632
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	116785
15	6 and 14	5046
16	random*.tw.	1969057
17	placebo*.mp.	523601
18	double-blind*.tw.	244342
19	16 or 17 or 18	2247120
20	15 and 19	723
21	20 not medline.cr.	716
22	limit 21 to (english or german)	714
23	22 not conference abstract.pt.	237
24	remove duplicates from 23	237

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://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	12.09.2023
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Other Terms]
Treffer	317 (Registereinträge)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP (WHO)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	12.09.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Search Term]
Treffer	651 Registereinträge für 389 Studien

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	12.09.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Search Term]
Treffer	111 (Registereinträge)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	CTIS
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/
Datum der Suche	29.09.2023
Eingabeoberfläche	Basic Criteria, Contain any of these terms
Suchstrategie	Daratumumab Darzalex HUMAX-CD38 (HUMAXCD38)
Treffer	0

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	Stirrups R. <i>Daratumumab for untreated multiple myeloma</i> . Lancet Oncol. 2018;19(2):e80.	Publikationstyp

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 4-201: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Tabelle 4-9))
ClinicalTrials.gov	317	315	2
EU-CTR	111	110	1
CTIS	0	0	0
WHO ICTRP	389	387	2
Summe	817	812	5

Tabelle 4-202 In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Studienname	Ausschlussgrund
<i>clinicaltrials.gov</i>			
1	NCT04895410	AbbVie. 17.Jan.2022. ClinicalTrials.gov: <i>Study to Assess Adverse Events and Change in Disease Activity of Intravenous (IV) Lemzoparlimab With or Without Oral/IV Dexamethasone and in Combination With Oral/IV/Subcutaneous Anti-Myeloma Regimens in Adult Participants With Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04895410	Intervention
2	NCT03314181	AbbVie, Janssen Research and Development LLC. 02.Apr.2018. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Combination Therapy With Venetoclax, Daratumumab and Dexamethasone (With and Without Bortezomib) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03314181	Patientenpopulation
3	NCT04956302	Abdullah Khan and Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 27.Sep.2021. ClinicalTrials.gov: <i>Panobinostat in Combination With Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04956302	Patientenpopulation
4	NCT04756401	Academic, Community Cancer Research United and National Cancer Institute. 08.Dez.2022. ClinicalTrials.gov: <i>Selinexor, Daratumumab, Carfilzomib and Dexamethasone for the Treatment of High-Risk, Recurrent or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04756401	Patientenpopulation
5	NCT03841565	Academic, Community Cancer Research United, Janssen Scientific Affairs LLC and National Cancer Institute. 07.Aug.2020. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03841565	Patientenpopulation
6	NCT04139304	AIDS Malignancy Consortium, National Cancer Institute, LLC Janssen Scientific Affairs, Montefiore Medical Center, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, AIDS, Cancer Specimen Resource and The Emmes Company LLC . 24.Mai.2021. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Daratumumab and Dose-Adjusted EPOCH in Plasmablastic Lymphoma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04139304	Patientenpopulation
7	NCT04304144	Alexion. 18.Mrz.2020. ClinicalTrials.gov: <i>A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of CAEL-101 in Patients With AL Amyloidosis.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04304144	Patientenpopulation
8	NCT05408026	Alliance Foundation Trials LLC, Janssen LP and Celgene. 01.Okt.2022. ClinicalTrials.gov: <i>Study of Combination POM, BTZ, Low-Dose DEX, and DARA (PVD-DARA) in</i>	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		<i>Patients With RRMM.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05408026	
9	NCT04009109	Alliance Foundation Trials LLC, Janssen Scientific Affairs LLC, Celgene Corporation and Takeda. 21.Okt.2020. ClinicalTrials.gov: <i>Study of Lenalidomide/Ixazomib/Dexamethasone/Daratumumab in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed MM.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04009109	Intervention
10	NCT03158688	Amgen. 13.Jun.2017. ClinicalTrials.gov: <i>Study of Carfilzomib, Daratumumab and Dexamethasone for Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03158688	Patientenpopulation
11	NCT05641324	Anaveon AG. 10.Feb.2023. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of ANV419 Alone or in Combination With Approved Treatments in Patients With Multiple Myeloma (OMNIA-2).</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05641324	Intervention
12	NCT04942067	Ascentage Pharma Group Inc.. 23.Dez.2021. ClinicalTrials.gov: <i>APG-2575 in Combination With Novel Therapeutic Regimens in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04942067	Patientenpopulation
13	NCT04024384	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 18.Jul2019. ClinicalTrials.gov: <i>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.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04024384	Patientenpopulation
14	NCT05559827	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 29.Sep2022. ClinicalTrials.gov: <i>Efficacy of the antiCD38 Monoclonal Antibody Isatuximab in the Treatment of PCRA by Major ABO Mismatch After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05559827	Patientenpopulation
15	NCT05114109	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 01.Nov.2021. ClinicalTrials.gov: <i>Isatuximab in Type I Cryoglobulinemia.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05114109	Patientenpopulation
16	NCT05054478	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 23.Sep.2021. ClinicalTrials.gov: <i>Primary Plasma Cell Leukemia: a Prospective Phase 2 Study Incorporating Daratumumab to Chemotherapy and Stem Cell Transplantation.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05054478	Patientenpopulation
17	NCT05203003	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 22.Apr.2022. ClinicalTrials.gov: <i>Prospective Evaluation of the Prognostic Impact of Measurable Residual Disease (MRD) Within a Phase III Study Comparing a Fixed Duration Therapy Versus Continuous Therapy With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple</i>	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		<i>Myeloma Requiring a First Salvage Treatment.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05203003	
18	NCT03836014	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 25.Jul.2019. ClinicalTrials.gov: <i>Study Comparing Continuous Versus Fixed Duration Therapy With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03836014	Patientenpopulation
19	NCT04204980	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris and Janssen LP. 18.Feb.2020. ClinicalTrials.gov: <i>Desensitization in Kidney Allograft Using Daratumumab.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04204980	Patientenpopulation
20	NCT04223661	Attaya Suvannasankha, Janssen Scientific Affairs LLC, Indiana Institute for Medical Research and Indiana University. 06.Dez.2021. ClinicalTrials.gov: <i>Frailty Score-guided Dosing of Lenalidomide, Dexamethasone and Daratumumab Induction Therapy.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04223661	Patientenpopulation
21	NCT03992170	Azienda Ospedaliera Universitaria Senese and Janssen-Cilag S.p.A.. 31.Dez.2018. ClinicalTrials.gov: <i>Study of Daratumumab in Multiple Myeloma (MM) Patients in >VGPR/MRD-positive.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03992170	Intervention
22	NCT05300451	Barry A. Boilson, Janssen Biotech Inc. and Mayo Clinic. 31.Mrz.2022. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab in Cardiac Allograft AMR & HLA Desensitization Prior to Transplantation.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05300451	Patientenpopulation
23	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. 30.Jun.2021. ClinicalTrials.gov: <i>An Open Label Study to Evaluate Daratumumab in Participants With Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04810754	Patientenpopulation
24	NCT05974969	Biocad. 17.Mai.2023. ClinicalTrials.gov: <i>A Study to Assess the PK, PD, Safety and Immunogenicity of Single IV Infusion of BCD-264 and Darzalex in Healthy Subjects.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05974969	Intervention
25	NCT02841033	Boston Medical Center and Janssen Pharmaceuticals. 20.Mrz.2017. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab for the Treatment of Patients With AL Amyloidosis.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02841033	Patientenpopulation
26	NCT02060188	Bristol-Myers Squibb. 12.Mrz.2014. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Nivolumab Alone or Nivolumab Combination Therapy in Colon Cancer That Has Come Back or Has Spread.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02060188	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
27	NCT02320058	Bristol-Myers Squibb. 05.Mrz.2015. ClinicalTrials.gov: <i>An Investigational Immuno-therapy Study to Evaluate Safety and Effectiveness in Patients With Melanoma That Has Spread to the Brain, Treated With Nivolumab in Combination With Ipilimumab, Followed by Nivolumab by Itself.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02320058	Patientenpopulation
28	NCT03098550	Bristol-Myers Squibb and Janssen Biotech Inc.. 15.Jun.2017. ClinicalTrials.gov: <i>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.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03098550	Patientenpopulation
29	NCT01592370	Bristol-Myers Squibb and Janssen LP. 02.Aug.2012. ClinicalTrials.gov: <i>An Investigational Immuno-Therapy Study to Determine the Safety and Effectiveness of Nivolumab and Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01592370	Intervention
30	NCT02488759	Bristol-Myers Squibb and Ono Pharmaceutical Co. Ltd. 13.Okt.2015. ClinicalTrials.gov: <i>An Investigational Immuno-therapy Study to Investigate the Safety and Effectiveness of Nivolumab, and Nivolumab Combination Therapy in Virus-associated Tumors.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02488759	Intervention
31	NCT03757221	Caen University Hospital. 07.Feb.2019. ClinicalTrials.gov: <i>Ixazomib -Daratumumab Without Dexamethasone (IDara) in Elderly Relapse Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03757221	Patientenpopulation
32	NCT03697629	Canadian Myeloma Research Group. 03.Dez.2018. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of an Accelerated Infusion Rate of Daratumumab in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03697629	Patientenpopulation
33	NCT03215524	Canadian Myeloma Research Group. 25.Okt.2017. ClinicalTrials.gov: <i>A Study Of Daratumumab, Low-Dose Oral Dexamethasone and Cyclophosphamide With Or Without Pomalidomide.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03215524	Intervention
34	NCT04667663	Cancer Trials Ireland, Janssen Pharmaceuticals and Celgene. 08.Dez.2021. ClinicalTrials.gov: <i>CPD-DARA in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04667663	Patientenpopulation
35	NCT02773030	Celgene. 14.Okt.2016. ClinicalTrials.gov: <i>A Study to Determine Dose, Safety, Tolerability, Drug Levels, and Efficacy of CC-220 Monotherapy, and in Combination With Other Treatments in Participants With Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02773030	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
36	NCT03000452	Celgene. 14.Mrz.2017. ClinicalTrials.gov: <i>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).</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03000452	Patientenpopulation
37	NCT03989414	Celgene. 30.Sep.2019. ClinicalTrials.gov: <i>A Study to Determine the Recommended Dose and Regimen and to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of CC-92480 in Combination With Standard Treatments in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) and Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM).</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03989414	Patientenpopulation
38	NCT02807454	Celgene. 07.Jul.2016. ClinicalTrials.gov: <i>A Study to Determine the Safety and Efficacy for the Combination of Durvalumab and Daratumumab in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02807454	Patientenpopulation
39	NCT03651128	Celgene. 16.Apr.2019. ClinicalTrials.gov: <i>Efficacy and Safety Study of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03651128	Patientenpopulation
40	NCT04975997	Celgene. 23.Jun.2022. ClinicalTrials.gov: <i>Open-label Study Comparing Iberdomide, Daratumumab and Dexamethasone (IberDd) Versus Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04975997	Patientenpopulation
41	NCT01946477	Celgene. 29.Mai.2014. ClinicalTrials.gov: <i>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.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01946477	Patientenpopulation
42	NCT05887206	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne. 02.Mai.2022. ClinicalTrials.gov: <i>Corneal Toxicity in Patients Treated by Belantamab Mafodotin.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05887206	Intervention
43	NCT05776940	China Air Force Military Medical University. 31.Mrz.2023. ClinicalTrials.gov: <i>Probiotic Supplementation Reduces Gastrointestinal Symptoms During the Therapy and Improves Therapeutic Response in AL Amyloidosis.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05776940	Patientenpopulation
44	NCT03311828	City of Hope Medical Center. 21.Feb.2018. ClinicalTrials.gov: <i>Copper ⁶⁴Cu-DOTA-Daratumumab Positron Emission Tomography in Diagnosing Patients</i>	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		<i>With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03311828	
45	NCT03346135	City of Hope Medical Center and National Cancer Institute. 17.Jul.2019. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03346135	Patientenpopulation
46	NCT03591744	City of Hope Medical Center and National Cancer Institute. 25.Okt.2018. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab, Bortezomib, Dexamethasone, Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride, and Lenalidomide in Treating Participants With Plasma Cell Leukemia.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03591744	Patientenpopulation
47	NCT05363111	City of Hope Medical Center and National Cancer Institute. 22.Nov.2022. ClinicalTrials.gov: <i>Radioimmunotherapy (111Indium/225Actinium-DOTA-daratumumab) for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05363111	Patientenpopulation
48	NCT04280328	Corvus Pharmaceuticals Inc.. 20.Feb.2020. ClinicalTrials.gov: <i>Study of Ciforadenant in Combination With Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04280328	Patientenpopulation
49	NCT03187262	Dana-Farber Cancer Institute and Janssen LP . 27.Nov.2017. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Waldenström Macroglobulinemia.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03187262	Patientenpopulation
50	NCT03236428	Dana-Farber Cancer Institute, Janssen Pharmaceuticals, Multiple Myeloma Research Consortium, Blood Cancer Research Partnership, The Leukemia and Lymphoma Society. 24.Nov.2017. ClinicalTrials.gov: <i>Phase II Study of the CD38 Antibody Daratumumab in Patients With High-Risk MGUS and Low-Risk Smoldering Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03236428	Patientenpopulation
51	NCT05004259	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 21.Mrz.2022. ClinicalTrials.gov: <i>The Safety of Repurposing Daratumumab for Relapsed or Refractory Autoimmune Antibody Mediated Hemolytic Anemia.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05004259	Patientenpopulation
52	NCT04925193	Denver University of Colorado, Karyopharm Therapeutics Inc and National Cancer Institute. 18.Nov.2021. ClinicalTrials.gov: <i>Personalized Selinexor-based Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04925193	Patientenpopulation
53	NCT05289687	Eastern Cooperative Oncology Group and Janssen LP. 25.Mai.2023. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab for Chemotherapy-Refractory Minimal Residual Disease in T Cell ALL.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05289687	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
54	NCT03937635	ECOG-ACRIN Cancer Research Group, National Cancer Institute and Eastern Cooperative Oncology Group. 16.Sep.2019. ClinicalTrials.gov: <i>Lenalidomide, and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Treating Patients With High-Risk Smoldering Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03937635	Patientenpopulation
55	NCT04566328	ECOG-ACRIN Cancer Research Group, National Cancer Institute and Eastern Cooperative Oncology Group. 24.Feb.2021. ClinicalTrials.gov: <i>Testing the Use of Combination Therapy in Adult Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma, the EQUATE Trial.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04566328	Intervention
56	NCT04352205	Emory University, Janssen Scientific Affairs LLC and National Cancer Institute. 07.Mai.2020. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab-Based Therapy for the Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma With Kidney Failure.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04352205	Intervention
57	NCT03942224	Emory University, Takeda, Janssen LP, National Institutes of Health and National Cancer Institute. 03.Jul.2019. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab, Ixazomib, & Dexamethasone or Daratumumab, Bortezomib, & Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03942224	Intervention
58	NCT05205252	Epizyme and Ipsen Inc.. 22.Dez.2021. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Tazemetostat in Combination With Various Treatments in Participants With Blood Cancer.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05205252	Patientenpopulation
59	NCT03896737	European Myeloma Network and EMN Research Italy. 16.Apr.2019. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab-bortezomib-dexamethasone (Dara-VCd) vs Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTd), Then Maintenance With Ixazomib (IXA) or IXA-Dara.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03896737	Patientenpopulation
60	NCT04166565	European Myeloma Network and Janssen LP. 31.Okt.2019. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab Combined With Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone for the Treatment of Multiple Myeloma Patients Presenting With Extramedullary Disease.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04166565	Patientenpopulation
61	NCT04131309	European Myeloma Network and Janssen Pharmaceutical. 23.Sep.2019. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Daratumumab Monotherapy in Previously Untreated Patients With Stage 3B Light Chain (AL) Amyloidosis.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04131309	Patientenpopulation
62	NCT05028348	European Myeloma Network and Karyopharm Therapeutics Inc. 19.Apr.2022. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Combination of Selinexor, Pomalidomide, and Dexamethasone (SPd) Versus Elotuzumab, Pomalidomide, and Dexamethasone (EloPd) in Subject With Previously</i>	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		<i>Treated Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05028348	
63	NCT05257083	European Myeloma Network, Janssen Research and Development LLC. 25.Feb.2022. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) Followed by Ciltacabtagene Autoleuvel Versus Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) Followed by Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05257083	Patientenpopulation
64	NCT03180736	European Myeloma Network, Janssen Research and Development LLC. 12.Jun.2017. ClinicalTrials.gov: <i>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.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03180736	Patientenpopulation
65	NCT03710603	European Myeloma Network, Janssen Research and Development LLC. 14.Dez.2018. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab, VELCADE (Bortezomib), Lenalidomide and Dexamethasone Compared to VELCADE, Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03710603	Intervention
66	NCT04614636	Fate Therapeutics. 17.Okt.2020. ClinicalTrials.gov: <i>FT538 in Subjects With Advanced Hematologic Malignancies.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04614636	Patientenpopulation
67	NCT05182073	Fate Therapeutics. 24.Nov.2021. ClinicalTrials.gov: <i>FT576 in Subjects With Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05182073	Intervention
68	NCT03095118	Fernando Fervenza and Mayo Clinic. 07.Sep.2017. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab in Treatment of PGNMID and C3 GN.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03095118	Patientenpopulation
69	NCT05913596	First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 08.Jul.2023. ClinicalTrials.gov: <i>The Safety and Efficacy of CD38 Monoclonal Antibody Monotherapy for CaAMR in Renal Transplantation.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05913596	Patientenpopulation
70	NCT04124497	Fondazione EMN Italy Onlus. 01.Jul.2019. ClinicalTrials.gov: <i>A Trial for Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04124497	Patientenpopulation
71	NCT04251065	Fondazione Italiana Linfomi - ETS. 03.Sep.2020. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab Plus Gemcitabine, Dexamethasone, Cisplatin in pt R/R CD38+ PTCL-NOS,</i>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		<i>AITL and TFH.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04251065	
72	NCT04915248	Fondazione Italiana Linfomi - ETS and Janssen-Cilag S.p.A.. 11.Jul.2022. ClinicalTrials.gov: <i>Study to Evaluate Combined Treatment of Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone in PBL Patients.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04915248	Intervention
73	NCT05835726	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS. 01.Jan.2022. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab-containing Induction Effects on Stem Cells Mobilization, colLection and Engraftment in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05835726	Intervention
74	NCT04579523	Fred Hutchinson Cancer Center and National Cancer Institute. 01.Nov.2023. ClinicalTrials.gov: <i>²¹¹At-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.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04579523	Patientenpopulation
75	NCT04466475	Fred Hutchinson Cancer Center, National Cancer Institute and National Institutes of Health. 05.Aug.2023. ClinicalTrials.gov: <i>Radioimmunotherapy (211At-OKT10-B10) and Chemotherapy (Melphalan) Before Stem Cell Transplantation for the Treatment of Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04466475	Patientenpopulation
76	NCT03734198	French Innovative Leukemia Organisation and Janssen LP. 19.Dez.2018. ClinicalTrials.gov: <i>Evaluation of the Safety and Efficacy of the Association of Ibrutinib and Daratumumab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia With p53 Dysfunction.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03734198	Patientenpopulation
77	NCT05559788	Fu chengcheng PhD and The First Affiliated Hospital of Soochow University. 20.Sep.2022. ClinicalTrials.gov: <i>Real-World Use of Selinexor, Daratumumab and Dexamethasone in Chinese Patients With Multiple Myeloma at First Relapse.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05559788	Patientenpopulation
78	NCT02955810	Galway National University of Ireland, Ireland, Janssen Pharmaceuticals and Cancer Trials Ireland. 04.Nov.2016. ClinicalTrials.gov: <i>Cyclophosphamide-Bortezomib-Dexamethasone (CyBorD) With Daratumumab (DARA).</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02955810	Intervention
79	NCT05243342	Genentech Inc.. 28.Apr.2022. ClinicalTrials.gov: <i>A Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of XMAB24306 in Combination With Daratumumab in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05243342	Patientenpopulation
80	NCT05646836	Genentech Inc.. 21.Mrz.2023. ClinicalTrials.gov: <i>A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of</i>	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		<i>XmAb24306 in Combination With Cevostamab in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05646836	
81	NCT04045028	Genentech Inc.. 22.Jul.2019. ClinicalTrials.gov: <i>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.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04045028	Patientenpopulation
82	NCT04910568	Genentech Inc. and Hoffmann-La Roche. 26.Jul.2021. ClinicalTrials.gov: <i>A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of Cevostamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04910568	Patientenpopulation
83	NCT04824794	Genmab. 09.Mrz.2021. ClinicalTrials.gov: <i>GEN3014 Safety Trial in Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04824794	Patientenpopulation
84	NCT06015724	Georgetown University, Bristol-Myers Squibb, Janssen LP and Targovax ASA. 29.Aug.2023. ClinicalTrials.gov: <i>Anti-CD38 Antibody With KRAS Vaccine and Anti-PD-1 Antibody in Subjects With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Refractory Non-Small Cell Lung Cancer.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06015724	Patientenpopulation
85	NCT04892446	Gilead Sciences. 09.Nov.2021. ClinicalTrials.gov: <i>Study of Magrolimab Combinations in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04892446	Patientenpopulation
86	NCT04246047	GlaxoSmithKline. 07.Mai.2020. ClinicalTrials.gov: <i>Evaluation of Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin, Bortezomib and Dexamethasone Versus Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04246047	Patientenpopulation
87	NCT05145296	Grenoble University Hospital and Bristol-Myers Squibb. 19.Jan.2022. ClinicalTrials.gov: <i>The Safety/Efficacy Of Daratumumab With Belatacept In Highly HLA-Sensitized Patients Awaiting Kidney Transplantation.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05145296	Patientenpopulation
88	NCT04288765	Grupo Cooperativo de Hemopatías Malignas. 01.Mrz.2020. ClinicalTrials.gov: <i>Carfilzomib, Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone as First Line Treatment in Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04288765	Intervention
89	NCT03792620	Grupo de Estudos Multicentricos em Onco-Hematologia. 20.Nov.2018. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab Intensified Treatment to Eligible MM New Patients CTD-Dara</i>	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		<i>Induction, Follow by Dara Consolidation.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03792620	
90	NCT04151667	H. Lee Moffitt Cancer Center, Research Institute and LLC Janssen Scientific Affairs. 22.Nov.2019. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab Based Response Adapted Therapy for Older Adults With Newly Diagnosed Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04151667	Intervention
91	NCT04700176	Hackensack Meridian Health and Janssen LP. 02.Mai.2022. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Daratumumab With Pomalidomide, Dexamethasone, and All-Transretinoic Acid in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04700176	Patientenpopulation
92	NCT04661137	Hackensack Meridian Health and Karyopharm Therapeutics Inc. 16.Mrz.2021. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Selinexor, in Combination With Carfilzomib, Daratumumab or Pomalidomide in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04661137	Intervention
93	NCT05280275	Hellenic Society of Hematology and GlaxoSmithKline. 15.Mrz.2022. ClinicalTrials.gov: <i>A Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of Belantamab Mafodotin in Combination With Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Transplant Ineligible.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05280275	Intervention
94	NCT05581875	Hellenic Society of Hematology and GlaxoSmithKline. 20.Okt.2022. ClinicalTrials.gov: <i>A Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of Belantamab Mafodotin in Combination With Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With One Line Therapy Who Are Lenalidomide Refractory.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05581875	Patientenpopulation
95	NCT03475628	Hellenic Society of Hematology and Janssen Pharmaceuticals. 21.Feb.2018. ClinicalTrials.gov: <i>Effects of Daratumumab Monotherapy on Bone Parameters in Patients With Relapsed and or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03475628	Patientenpopulation
96	NCT03450057	Hellenic Society of Hematology and Janssen Pharmaceuticals. 15.Feb.2018. ClinicalTrials.gov: <i>Efficacy of Daratumumab in Patients With Relapsed/Refractory Myeloma With Renal Impairment.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03450057	Patientenpopulation
97	NCT03746652	Hellenic Society of Hematology, Janssen Pharmaceutica NV and Takeda. 20.Nov.2018. ClinicalTrials.gov: <i>Safety and Efficacy of Daratumumab in Combination With Ixazomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03746652	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
98	NCT04814615	Hoag Memorial Hospital Presbyterian. 08.Mrz.2021. ClinicalTrials.gov: <i>A Diagnostic Study of CD38-Targeted ImmunoPET of Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04814615	Intervention
99	NCT02431208	Hoffmann-La Roche. 22.Jul.2015. ClinicalTrials.gov: <i>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).</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02431208	Intervention
100	NCT03068351	Hoffmann-La Roche. 26.Jun.2017. ClinicalTrials.gov: <i>Study of Bromodomain and Extra-Terminal Protein (BET) Inhibitor RO6870810 as Mono- and Combination Therapy in Advanced Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03068351	Patientenpopulation
101	NCT03837509	Incyte Corporation. 25.Sep.2019. ClinicalTrials.gov: <i>INCB001158 Combined With Subcutaneous (SC) Daratumumab, Compared to Daratumumab SC, in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03837509	Patientenpopulation
102	NCT05562882	Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital. 15.Okt.2022. ClinicalTrials.gov: <i>A Clinical Trial to Assess Safety and Efficacy of Daratumumab in the Treatment of Primary Immune Thrombocytopenia.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05562882	Patientenpopulation
103	NCT05849740	Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital. 22.Mai.2023. ClinicalTrials.gov: <i>An Exploratory Study of Cluster of Differentiation 38 (CD38) Monoclonal Antibody Combined Corticosteroid in Acquired Hemophilia A.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05849740	Patientenpopulation
104	NCT05832216	Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital. 17.Apr.2023. ClinicalTrials.gov: <i>Efficacy of Daratumumab to Overcome Platelet Transfusion Refractoriness in Patients With Aplastic Anemia.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05832216	Patientenpopulation
105	NCT05888870	Institute of Hematology, Blood Diseases Hospital and Sinocelltech Ltd.. 01.Aug.2023. ClinicalTrials.gov: <i>ITI Using SCT800 Alone or Combining Daratumumab in Hemophilia A Adolescents and Adults With High Titer Inhibitor.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05888870	Patientenpopulation
106	NCT02541383	Intergroupe Francophone du Myelome, HOVON - Dutch Haemato-Oncology Association, Janssen Research and Development LLC. 04.Sep.2015. ClinicalTrials.gov: <i>A Study to Evaluate Daratumumab in Transplant Eligible Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02541383	Patientenpopulation
107	NCT03289299	International Myeloma Foundation, Amgen, Janssen Scientific Affairs LLC, Celgene and Trevie Inc.. 25.Mai.2018. ClinicalTrials.gov: <i>Aggressive Smoldering</i>	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		<i>Curative Approach Evaluating Novel Therapies and Transplant.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03289299	
108	NCT05284591	iOMEDICO AG. 06.Jul.2022. ClinicalTrials.gov: <i>Non-interventional Study to Evaluate Patient and Healthcare Provider Satisfaction of Daratumumab Use in the Treatment of First-line Daratumumab, Lenalidomide, Dexamethasone (DRd) Multiple Myeloma Patients in Germany Depending on Application Route (sc or iv).</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05284591	Intervention
109	NCT02970747	iOMEDICO AG and Amgen. 25.Okt.2016. ClinicalTrials.gov: <i>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.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02970747	Intervention
110	NCT05954780	iOMEDICO AG, Stemline Switzerland GmbH and Climedo Health GmbH. 28.Jun.2023. ClinicalTrials.gov: <i>Selinexor (Nexpovio®) (SvD) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma - SEATTLE.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05954780	Patientenpopulation
111	NCT04895917	IRCCS Policlinico S. Matteo. 23.Jun.2021. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab and Pomalidomide in Previously Treated Patients With AL Amyloidosis.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04895917	Patientenpopulation
112	NCT05704400	Istituto Giannina Gaslini. 01.Mrz.2023. ClinicalTrials.gov: <i>Efficacy of Anti-CD20 Ab Associated With Anti-CD38 in the Childhood Multidrug Dependent and Resistant Nephrotic Syndrome.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05704400	Patientenpopulation
113	NCT03829371	Italy University of Turin. 03.Jan.2019. ClinicalTrials.gov: <i>Study Comparing Two Standard Treatments in Autologous Stem Cell Transplantation Ineligible Population Affected by Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03829371	Studienstatus
114	NCT02116569	Janssen Pharmaceutical K.K.. 17.Apr.2014. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Daratumumab in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02116569	Patientenpopulation
115	NCT02497378	Janssen Pharmaceutical K.K.. 10.Jul.2015. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Combination With Bortezomib and Dexamethasone (D-Vd) in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02497378	Patientenpopulation
116	NCT02918331	Janssen Pharmaceutical K.K..28.Sep.2016. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Japanese Participants With Previously</i>	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		<i>Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High-dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02918331	
117	NCT03242889	Janssen Pharmaceutical K.K.. 10.Aug.2017. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Subcutaneous Delivery of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03242889	Patientenpopulation
118	NCT05438043	Janssen Research and Development LLC. 15.Dez.2022. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Daratumumab.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05438043	Intervention
119	NCT03901963	Janssen Research and Development LLC. 26.Apr.2019. ClinicalTrials.gov: <i>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.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03901963	Patientenpopulation
120	NCT02519452	Janssen Research and Development LLC. 11.Aug.2015. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Daratumumab With the Addition of Recombinant Human Hyaluronidase (rHuPH20) for the Treatment of Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02519452	Patientenpopulation
121	NCT01998971	Janssen Research and Development LLC. 18.Feb.2014. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of JNJ-54767414 (HuMax CD38) (Anti-CD38 Monoclonal Antibody) in Combination With Backbone Treatments for the Treatment of Patients With Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01998971	Studiendesign
122	NCT03357952	Janssen Research and Development LLC. 16.Nov.2017. ClinicalTrials.gov: <i>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.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03357952	Patientenpopulation
123	NCT04133636	Janssen Research and Development LLC. 07.Nov.2019. ClinicalTrials.gov: <i>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.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04133636	Intervention
124	NCT04108195	Janssen Research and Development LLC. 21.Feb.2020. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination With Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Participants With Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04108195	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
125	NCT03301220	Janssen Research and Development LLC. 07.Nov.2017. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Participants With High-Risk Smoldering Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03301220	Patientenpopulation
126	NCT04121260	Janssen Research and Development LLC. 25.Dez.2019. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Subcutaneous Delivery of JNJ-54767414 in Chinese Participants With Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04121260	Intervention
127	NCT03277105	Janssen Research and Development LLC. 27.Okt.2017. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Subcutaneous Versus (vs.) Intravenous Administration of Daratumumab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03277105	Patientenpopulation
128	NCT05050097	Janssen Research and Development LLC. 22.Sep.2021. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Talquetamab With Other Anticancer Therapies in Participants With Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05050097	Intervention
129	NCT05552222	Janssen Research and Development LLC. 25.Okt.2022. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Teclistamab in Combination With Daratumumab and Lenalidomide (Tec-DR) and Talquetamab in Combination With Daratumumab and Lenalidomide (Tal-DR) in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05552222	Intervention
130	NCT05083169	Janssen Research and Development LLC. 14.Okt.2021. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Teclistamab in Combination With Daratumumab Subcutaneously (SC) (Tec-Dara) Versus Daratumumab SC, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) or Daratumumab SC, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05083169	Patientenpopulation
131	NCT04722146	Janssen Research and Development LLC. 12.Mrz.2021. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Teclistamab With Other Anticancer Therapies in Participants With Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04722146	Intervention
132	NCT04586426	Janssen Research and Development LLC. 15.Dez.2020. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of the Combination of Talquetamab and Teclistamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04586426	Patientenpopulation
133	NCT02927925	Janssen Research and Development LLC. 14.Feb.2017. ClinicalTrials.gov: <i>A Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of Daratumumab in Participants With Relapsed or Refractory Natural Killer/T-Cell Lymphoma (NKTCL),</i>	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		<i>Nasal Type.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02927925	
134	NCT03320707	Janssen Research and Development LLC. 16.Okt.2017. ClinicalTrials.gov: <i>A Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Healthy Participants.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03320707	Intervention
135	NCT03234972	Janssen Research and Development LLC. 30.Nov.2017. ClinicalTrials.gov: <i>A Study to Compare Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Chinese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03234972	Patientenpopulation
136	NCT02316106	Janssen Research and Development LLC. 20.Mai.2015. ClinicalTrials.gov: <i>A Study to Evaluate 3 Dose Schedules of Daratumumab in Participants With Smoldering Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02316106	Patientenpopulation
137	NCT02951819	Janssen Research and Development LLC. 09.Nov.2016. ClinicalTrials.gov: <i>A Study to Evaluate Dara-CyBorD in Previously Untreated and Relapsed Subjects With Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02951819	Patientenpopulation
138	NCT03412565	Janssen Research and Development LLC. 26.Apr.2018. ClinicalTrials.gov: <i>A Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination With Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03412565	Komparator
139	NCT03201965	Janssen Research and Development LLC. 05.Okt.2017. ClinicalTrials.gov: <i>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.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03201965	Patientenpopulation
140	NCT03384654	Janssen Research and Development LLC. 14.Mai.2018. ClinicalTrials.gov: <i>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.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03384654	Patientenpopulation
141	NCT02136134	Janssen Research and Development LLC. 15.Aug.2014. ClinicalTrials.gov: <i>Addition of Daratumumab to Combination of Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02136134	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
142	NCT02413489	Janssen Research and Development LLC. 02.Sep.2015. ClinicalTrials.gov: <i>An Efficacy and Safety Proof of Concept Study of Daratumumab in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Diffuse Large B-Cell Lymphoma, and Follicular Lymphoma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02413489	Patientenpopulation
143	NCT01985126	Janssen Research and Development LLC. 27.Sep.2013. ClinicalTrials.gov: <i>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.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01985126	Patientenpopulation
144	NCT00574288	Janssen Research and Development LLC. 26.Mrz.2008. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab (HuMax®-CD38) Safety Study in Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00574288	Intervention
145	NCT01615029	Janssen Research and Development LLC. 26.Jun.2012. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed and Relapsed-refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01615029	Patientenpopulation
146	NCT03871829	Janssen Research and Development LLC. 31.Mai.2019. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab Retreatment in Participants With Multiple Myeloma Who Have Been Previously Treated With Daratumumab.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03871829	Patientenpopulation
147	NCT02852837	Janssen Research and Development LLC. 26.Sep.2016. ClinicalTrials.gov: <i>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.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02852837	Patientenpopulation
148	NCT02477891	Janssen Research and Development LLC. 23.Jun.2015. ClinicalTrials.gov: <i>Early Access Treatment With Daratumumab for (Relapsed or Refractory) Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02477891	Patientenpopulation
149	NCT04264884	Janssen Research and Development LLC. 11.Feb.2020. ClinicalTrials.gov: <i>Pre-Approval Access for Administration of Daratumumab Subcutaneously (SC) in Participants Who Are Unable to Receive Intravenous (IV) Daratumumab.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04264884	Patientenpopulation
150	NCT02252172	Janssen Research and Development LLC. 16.Feb.2015. ClinicalTrials.gov: <i>Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02252172	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
151	NCT02874742	Janssen Research and Development LLC. 29.Aug.2016. ClinicalTrials.gov: <i>Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (D-RVd) Versus Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVd) in Subjects With Newly Diagnosed Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02874742	Intervention
152	NCT03011034	Janssen Research and Development LLC. 14.Feb.2017. ClinicalTrials.gov: <i>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.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03011034	Patientenpopulation
153	NCT02076009	Janssen Research and Development LLC. 23.Mai.2014. ClinicalTrials.gov: <i>A Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02076009	Patientenpopulation
154	NCT03652064	Janssen Research and Development LLC. 06.Nov.2018. ClinicalTrials.gov: <i>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.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03652064	Intervention
155	NCT04181827	Janssen Research and Development LLC. 12.Jun.2020. ClinicalTrials.gov: <i>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.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04181827	Patientenpopulation
156	NCT05455320	Janssen Research and Development LLC. 13.Okt.2022. ClinicalTrials.gov: <i>A Study Comparing Talquetamab in Combination With Daratumumab or in Combination With Daratumumab and Pomalidomide Versus Daratumumab in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Participants With Multiple Myeloma That Returns After Treatment or is Resistant to Treatment.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05455320	Patientenpopulation
157	NCT05572515	Janssen Research and Development LLC. 29.Mrz.2023. ClinicalTrials.gov: <i>A Study Comparing Teclistamab Monotherapy Versus Pomalidomide, Bortezomib, Dexamethasone (PVd) or Carfilzomib, Dexamethasone (Kd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple</i>	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		<i>Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05572515	
158	NCT05250973	Janssen Research and Development LLC. 01.Mrz.2022. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Daratumumab-Based Therapies in Participants With Amyloid Light Chain (AL) Amyloidosis.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05250973	Patientenpopulation
159	NCT03023423	Janssen Research, LLC Development and Inc. Genentech. 23.Dez.2016. ClinicalTrials.gov: <i>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.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03023423	Patientenpopulation
160	NCT03447808	Jennifer Woyach and Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 16.Aug.2018. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab and Ibrutinib in Treating Patients With Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03447808	Patientenpopulation
161	NCT03768960	Johnson and Johnson Private Limited. 10.Jun.2019. ClinicalTrials.gov: <i>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.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03768960	Patientenpopulation
162	NCT02343042	Karyopharm Therapeutics Inc..21.Jan.2015. ClinicalTrials.gov: <i>Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02343042	Patientenpopulation
163	NCT02336815	Karyopharm Therapeutics Inc. 26.Mai.2015. ClinicalTrials.gov: <i>Selinexor Treatment of Refractory Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02336815	Patientenpopulation
164	NCT04052880	Larysa Sanchez, Janssen LP and Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 24.Okt.2019. ClinicalTrials.gov: <i>Study of SubQ Dara With Dose-Attenuated Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone in Elderly NDMM.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04052880	Intervention
165	NCT03993912	Lille University Hospital. 17.Okt.2019. ClinicalTrials.gov: <i>Compare Lenalidomide and Subcutaneous Daratumumab vs Lenalidomide and Dexamethasone in Frail Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High Dose Therapy.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03993912	Intervention
166	NCT05572229	Lille University Hospital. 07.Okt.2022. ClinicalTrials.gov: <i>Study of Teclistamab in Combination in Elderly Patients With Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05572229	Intervention
167	NCT02626481	Lille University Hospital, Janssen LP and Intergroupe Francophone du Myelome. 28.Dez.2015. ClinicalTrials.gov: <i>Study of Daratumumab in Combination With</i>	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		<i>Dexamethasone in Resistant or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02626481	
168	NCT02816476	Limoges University Hospital. 28.Jun.2016. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab Therapy for Patients With Refractory or Relapsed AL Amyloidosis.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02816476	Patientenpopulation
169	NCT05555329	location VUmc Amsterdam UMC. 01.Dez.2022. ClinicalTrials.gov: <i>Alternative Dosing Scheme of Pomalidomide 4 mg Every Other Day Versus Pomalidomide 2 mg and 4 mg Every Day; the POMAlternative Study.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05555329	Intervention
170	NCT02751255	location VUmc Amsterdam UMC, Erasmus Medical Center, UMC Utrecht, Italy University of Turin and Vejle Hospital. 06.Jul.2016. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab in Combination With ATRA.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02751255	Patientenpopulation
171	NCT03184194	location VUmc Amsterdam UMC, Erasmus Medical Center, UMC Utrecht, Maastricht University Medical Center, Meander Medical Center, St. Antonius Hospital, Isala, Albert Schweitzer Hospital, Radboud University Medical Center, University Medical Center Groningen and Rijnstate Hospital. 21.Feb.2018. ClinicalTrials.gov: <i>Nivolumab Combined With Daratumumab With or Without Low-dose Cyclophosphamide.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03184194	Intervention
172	NCT03207542	M.D. Anderson Cancer Center and Janssen Scientific Affairs LLC. 02.Jul.2017. ClinicalTrials.gov: <i>Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With Relapsed/Refractory B-cell or T-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL).</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03207542	Patientenpopulation
173	NCT03622775	M.D. Anderson Cancer Center and National Cancer Institute. 11.Apr.2019. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab in Treating Participants With Relapsed Multiple Myeloma After Stem Cell Transplant.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03622775	Patientenpopulation
174	NCT03067571	M.D. Anderson Cancer Center and National Cancer Institute. 27.Okt.2017. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03067571	Patientenpopulation
175	NCT03177460	M.D. Anderson Cancer Center and National Cancer Institute. 07.Jun.2017. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab or FMS Inhibitor JNJ-40346527 Before Surgery in Treating Patients With High-Risk, Resectable Localized or Locally Advanced Prostate Cancer.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03177460	Patientenpopulation
176	NCT03763162	M.D. Anderson Cancer Center and Takeda. 17.Jan.2019. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab, Bortezomib, and</i>	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		<i>Dexamethasone Followed by Daratumumab, Ixazomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03763162	
177	NCT03283917	M.D. Anderson Cancer Center, Janssen Pharmaceuticals and Takeda. 07.Feb.2018. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab, Ixazomib, and Dexamethasone in AL Amyloidosis.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03283917	Patientenpopulation
178	NCT03473730	M.D. Anderson Cancer Center, Janssen Research and Development LLC and National Cancer Institute. 29.Mai.2018. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab in Treating Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer or Metastatic Kidney Cancer.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03473730	Patientenpopulation
179	NCT03035357	M.D. Anderson Cancer Center, Janssen-Cilag div. of Johnson and Johnson SE. 01.Mrz.2017. ClinicalTrials.gov: <i>Neoadjuvant Listeria or Daratumumab in Prostate Cancer.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03035357	Patientenpopulation
180	NCT04892264	Mayo Clinic. 03.Jun.2021. ClinicalTrials.gov: <i>Belantamab Mafodotin, Lenalidomide, and Daratumumab for the Treatment of Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04892264	Intervention
181	NCT05654506	Mayo Clinic. 17.Aug.2023. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab for Treatment of Proliferative Glomerulonephritis With Monoclonal Immune Deposits.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05654506	Patientenpopulation
182	NCT05898646	Mayo Clinic. 17.Jul.2023. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab Maintenance Therapy for Improving Survival in Patients With Light Chain Amyloidosis, EMILIA Trial.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05898646	Patientenpopulation
183	NCT04868838	Mayo Clinic. 20.Apr.2021. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab to Treat Active Lupus Nephritis.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04868838	Patientenpopulation
184	NCT03432741	Mayo Clinic. 27.Mrz.2018. ClinicalTrials.gov: <i>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.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03432741	Patientenpopulation
185	NCT05392946	Mayo Clinic. 11.Aug.2022. ClinicalTrials.gov: <i>Iberdomide, Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma, IDEAL Study.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05392946	Intervention
186	NCT05497804	Mayo Clinic and National Cancer Institute. 22.Sep.2022. ClinicalTrials.gov: <i>Combination Treatment Therapy Approaches for the Treatment of High-Risk Multiple</i>	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		<i>Myeloma, REACH Trial.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05497804	
187	NCT04230304	Mayo Clinic and National Cancer Institute. 16.Sep.2020. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab and Ibrutinib for the Treatment of Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, DIRECT Study.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04230304	Patientenpopulation
188	NCT03477539	Mayo Clinic and National Cancer Institute. 09.Apr.2018. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab in Treating Transplant-Eligible Patients With Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03477539	Patientenpopulation
189	NCT01415882	Mayo Clinic and National Cancer Institute. 31.Jan.2012. ClinicalTrials.gov: <i>Ixazomib Citrate in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma That Is Not Refractory to Bortezomib.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01415882	Patientenpopulation
190	NCT03012880	Mayo Clinic and National Cancer Institute. 12.Apr.2017. ClinicalTrials.gov: <i>Ixazomib Citrate, Lenalidomide, Dexamethasone, and Daratumumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03012880	Intervention
191	NCT04176718	MD Andrew Yee, Amgen, Janssen Research and Development LLC and Massachusetts General Hospital. 18.Mai.2020. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab, Carfilzomib, Pomalidomide, Dexamethasone In MM.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04176718	Intervention
192	NCT05896228	MD Carl Ola Landgren, PhD, Bristol-Myers Squibb and University of Miami. 01.Okt.2023. ClinicalTrials.gov: <i>Iberdomide, Daratumumab, Carfilzomib, and Dexamethasone (Iber-KDd) in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05896228	Patientenpopulation
193	NCT04070378	MD Marc L Gordon, LLC Janssen Scientific Affairs and Northwell Health. 06.Nov.2019. ClinicalTrials.gov: <i>Study of Daratumumab in Patients With Mild to Moderate Alzheimer's Disease.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04070378	Patientenpopulation
194	NCT04775550	MD Omar Nadeem, Janssen LP and Dana-Farber Cancer Institute. 08.Mrz.2021. ClinicalTrials.gov: <i>DARA RVD For High Risk SMM.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04775550	Patientenpopulation
195	NCT05451771	MD Rajshekhar Chakraborty, Genentech Inc. and Columbia University. 26.Okt.2022. ClinicalTrials.gov: <i>Venetoclax-Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory t(11; 14) Amyloidosis.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05451771	Patientenpopulation
196	NCT05486481	MD Sandy Wong, Janssen Pharmaceuticals, AbbVie and San Francisco University of California. 01.Aug.2023. ClinicalTrials.gov: <i>Venetoclax, Daratumumab, and Dexamethasone for Systemic Light-Chain Amyloidosis With</i>	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		<i>Translocation (11; 14) (ALTITUDE).</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05486481	
197	NCT04467281	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 30.Jun.2020. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of PET/CT Scans With the Radioactive Tracer 89Zr-DFO-Daratumumab in People With Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04467281	Intervention
198	NCT03665155	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 05.Sep.2018. ClinicalTrials.gov: <i>First-in- Human Imaging of Multiple Myeloma Using 89Zr-DFO-daratumumab, a CD38-targeting Monoclonal Antibody.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03665155	Patientenpopulation
199	NCT03556332	Memorial Sloan Kettering Cancer Center and Janssen Pharmaceuticals. 02.Jul.2018. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone and Daratumumab for Patients With Relapsed/Refractory Myeloma With Salvage Autologous Hematopoietic Cell Transplantation.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03556332	Patientenpopulation
200	NCT03290950	Memorial Sloan Kettering Cancer Center and Janssen Pharmaceuticals. 25.Sep.2017. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Daratumumab in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03290950	Intervention
201	NCT04497961	Memorial Sloan Kettering Cancer Center and Janssen Scientific Affairs LLC. 28.Aug.2020. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Health-Related Quality of Life in People With Multiple Myeloma Receiving Daratumumab or Lenalidomide.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04497961	Intervention
202	NCT03490344	Memorial Sloan Kettering Cancer Center and Janssen Scientific Affairs LLC. 03.Mai.2018. ClinicalTrials.gov: <i>Short Course Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03490344	Intervention
203	NCT05139225	Memorial Sloan Kettering Cancer Center and Trillium Therapeutics Inc.. 28.Okt.2021. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of TTI-622 in Combination With Daratumumab Hyaluronidase-fihj in People With Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05139225	Intervention
204	NCT03221634	Merck Sharp and Dohme LLC. 01.Aug.2017. ClinicalTrials.gov: <i>Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Daratumumab in Participants With Relapsed Refractory Multiple Myeloma (MK-3475-668/KEYNOTE-668).</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03221634	Patientenpopulation
205	NCT04017130	Molecular Templates Inc.. 05.Feb.2020. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of MT-0169 in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or Non-Hodgkin Lymphoma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04017130	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
206	NCT03732703	Multiple Myeloma Research Consortium, AbbVie, Celgene Corporation, Eli Lilly, Company, Genentech Inc., Janssen LP, Takeda, GlaxoSmithKline and Karyopharm Therapeutics Inc. 01.Apr.2019. ClinicalTrials.gov: <i>Myeloma-Developing Regimens Using Genomics (MyDRUG)</i> . https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03732703	Patientenpopulation
207	NCT04210791	Nanjing University School of Medicine. 01.Jul.2010. ClinicalTrials.gov: <i>Autologous Stem Cell Transplantation for Patients With AL Amyloidosis</i> . https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04210791	Patientenpopulation
208	NCT03606577	Nantes University Hospital. 30.Jul.2019. ClinicalTrials.gov: <i>An Intensive Program With Quadruplet Induction and Consolidation Plus Tandem Autologous Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed High Risk Multiple Myeloma Patients</i> . https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03606577	Patientenpopulation
209	NCT05749276	Nantes University Hospital. 01.Mrz.2023. ClinicalTrials.gov: <i>Escalation of Doses of Daratumumab in Combination With Chemotherapy (Idarubicin and Cytarabine) in Patients of 60 Years Old or More With Adverse Risk Acute Myeloblastic Leukemia (AML) (DARALAM)</i> . https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05749276	Patientenpopulation
210	NCT03701321	National Cancer Institute. 25.Jan.2019. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone With or Without Venetoclax in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03701321	Patientenpopulation
211	NCT05907759	National Cancer Institute and National Institutes of Health Clinical Center. 14.Sep.2023. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab for Relapsed/Refractory Primary Effusion Lymphoma</i> . https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05907759	Patientenpopulation
212	NCT04933539	National Cancer Institute, Janssen Scientific Affairs LLC and National Institutes of Health Clinical Center. 31.Okt.2022. ClinicalTrials.gov: <i>Subcutaneous Daratumumab, Once Weekly Carfilzomib, and Dexamethasone (DKd) in Patients With High-Risk Smoldering Multiple Myeloma</i> . https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04933539	Patientenpopulation
213	NCT04827979	National Institute of Allergy, Infectious Diseases, Immune Tolerance Network, Bristol-Myers Squibb, PPD and Rho Federal Systems Division Inc.. 01.Nov.2021. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab in Primary Antiphospholipid Syndrome</i> . https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04827979	Patientenpopulation
214	NCT05671757	National Institute of Allergy, Infectious Diseases, Immune Tolerance Network, PPD and Rho Federal Systems Division Inc.. 06.Jul.2023. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab in</i>	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		<i>Primary Antiphospholipid Syndrome.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05671757	
215	NCT04136756	Nektar Therapeutics. 07.Okt.2019. ClinicalTrials.gov: <i>NKTR-255 in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma & Non-Hodgkin Lymphoma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04136756	Patientenpopulation
216	NCT04972942	New York Medical College. 22.Mai.2023. ClinicalTrials.gov: <i>Targeted Immunotherapy After Myeloablative TBI-Based Conditioning & AlloHCT in CAYA With High Risk T-Cell ALL & Lymphoma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04972942	Patientenpopulation
217	NCT05807048	NYU Langone Health. 01.Jun.2023. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab in STK11 Mutated NSCLC.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05807048	Patientenpopulation
218	NCT02944565	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 22.Feb.2017. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab in Treating Patients With Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02944565	Intervention
219	NCT04649060	Oncopeptides AB. 21.Dez.2020. ClinicalTrials.gov: <i>Study of Melflufen (Melphalan Flufenamide) in Combination With Daratumumab in Relapsed-Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04649060	Patientenpopulation
220	NCT03481556	Oncopeptides AB. 12.Apr.2018. ClinicalTrials.gov: <i>Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) + Dex With Bortezomib or Daratumumab in Patients With RRMM.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03481556	Patientenpopulation
221	NCT02963493	Oncopeptides AB and Precision For Medicine. 28.Dez.2016. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02963493	Patientenpopulation
222	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, Helse Nord-Trøndelag HF, Alesund Hospital and Sykehuset Ostfold. 27.Aug.2020. ClinicalTrials.gov: <i>The Relapse From MRD Negativity as Indication for Treatment (REMNANT) Study.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04513639	Patientenpopulation
223	NCT04703621	Ostfold Hospital Trust, Haukeland University Hospital, Oslo University Hospital, Akershus University Hospital, Henri Mondor University Hospital and Odense University Hospital. 21.Jan.2021. ClinicalTrials.gov: <i>The DART Study-Daratumumab Treatment in ITP.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04703621	Patientenpopulation
224	NCT05277493	Peking Union Medical College Hospital. 30.Mrz.2022. ClinicalTrials.gov: <i>A Registry of Chinese AL Amyloidosis Patients Treated With Subcutaneous or Intravenous</i>	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		<i>Daratumumab.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05277493	
225	NCT04474938	Peking Union Medical College Hospital and Xian-Janssen Pharmaceutical Ltd.. 24.Mai.2021. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab Combined With Bortezomib and Dexamethasone in Mayo 04 Stage III Light Chain Amyloidosis.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04474938	Intervention
226	NCT03589222	PETHEMA Foundation. 15.Jul.2018. ClinicalTrials.gov: <i>SELIBORDARA: Selinexor, Bortezomib and Daratumumab in Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03589222	Patientenpopulation
227	NCT03742297	PETHEMA Foundation. 22.Okt.2018. ClinicalTrials.gov: <i>Treatment for Elderly Fit Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Aged Between 65 and 80 Years.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03742297	Intervention
228	NCT05849610	PETHEMA Foundation and Janssen Pharmaceutica. 09.Mai.2023. ClinicalTrials.gov: <i>Teclistamab-Daratumumab and Talquestamab-Daratumumab in Newly Diagnosed High-risk Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05849610	Intervention
229	NCT02415413	PETHEMA Foundation, Celgene Corporation and Amgen. 14.Apr.2015. ClinicalTrials.gov: <i>Carfilzomib in Treatment Patients Under 65 Years With High Risk Smoldering Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02415413	Patientenpopulation
230	NCT05527340	PETHEMA Foundation, Celgene-BMS, S.A. Janssen-Cilag and LIDESEC. 02.Sep.2022. ClinicalTrials.gov: <i>Iberdomide-dexamethasone Alone or in Combination With Standard MM Treatment Regimens in Transplant Ineligible Newly Diagnosed Patients.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05527340	Intervention
231	NCT05218603	PETHEMA Foundation, Janssen LP and Adknomia Health Research. 30.Nov.2021. ClinicalTrials.gov: <i>Evaluation of Maintenance With Bortezomib Plus Daratumumab (V-Dara) After Induction With Bortezomib, Melphalan, Prednisone Plus Daratumumab (VMP-Dara) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) Patients Non-eligible for autoSCT.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05218603	Intervention
232	NCT05623020	Pfizer. 10.Nov.2022. ClinicalTrials.gov: <i>A Study to Learn About the Effects of the Combination of Elranatamab (PF-06863135), Daratumumab, and Lenalidomide Compared With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Not Candidates for Transplant.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05623020	Intervention
233	NCT05020236	Pfizer. 04.Okt.2021. ClinicalTrials.gov: <i>MagnetisMM-5: Study of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy and Elranatamab + Daratumumab Versus Daratumumab +</i>	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		<i>Pomalidomide + Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05020236	
234	NCT04751877	Poitiers University Hospital, Intergroupe Francophone du Myelome and Sanofi. 17.Jul.2021. ClinicalTrials.gov: <i>Multicenter Open Label Phase 3 Study of Isatuximab Plus Lenalidomide and Dexamethasone With/Without Bortezomib in the Treatment of Newly Diagnosed Non Frail Transplant Ineligible Multiple Myeloma Elderly Patients (≥ 65; < 80 Years).</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04751877	Patientenpopulation
235	NCT03697655	Polish Myeloma Consortium, Janssen-Cilag Ltd. and S.A. Bioscience. 10.Dez.2018. ClinicalTrials.gov: <i>Pre-emptive Daratumumab Therapy of Minimal Residual Disease Reappearance or Biochemical Relapse in Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03697655	Patientenpopulation
236	NCT04973137	Prothema Biosciences Ltd.. 30.Aug.2021. ClinicalTrials.gov: <i>A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Birtamimab in Mayo Stage IV Patients With AL Amyloidosis.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04973137	Patientenpopulation
237	NCT05137054	Regeneron Pharmaceuticals. 17.Aug.2022. ClinicalTrials.gov: <i>A Study to Examine the Effects of Novel Therapy Linvoseltamab in Combination With Other Cancer Treatments for Adult Patients With Multiple Myeloma That is Resistant to Current Standard of Care Treatments.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05137054	Patientenpopulation
238	NCT03761108	Regeneron Pharmaceuticals. 23.Jan.2019. ClinicalTrials.gov: <i>Phase 1/2 Study of REGN5458 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03761108	Patientenpopulation
239	NCT04610320	Ronald Witteles and Stanford University. 01.Jul.2021. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab-SC for Highly Sensitized Patients Awaiting Heart Transplantation.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04610320	Patientenpopulation
240	NCT04088903	Ronald Witteles and Stanford University. 01.Apr.2021. ClinicalTrials.gov: <i>Study of Daratumumab for Decreasing Circulating Antibodies in Sensitized Patients Awaiting Heart Transplantation.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04088903	Patientenpopulation
241	NCT03590652	San Diego University of California, Celgene, Takeda and Janssen LP. 17.Okt.2018. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab, Ixazomib, Pomalidomide, and Dexamethasone as Salvage Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03590652	Patientenpopulation
242	NCT04198623	San Francisco University of California. 20.Mrz.2020. ClinicalTrials.gov: <i>Efficacy of Montelukast in Reducing the Incidence and Severity of Monoclonal Antibodies</i>	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		<i>Associated Infusion Reactions.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04198623	
243	NCT04407442	San Francisco University of California, Janssen Pharmaceuticals and Multiple Myeloma Research Foundation. 30.Nov.2020. ClinicalTrials.gov: <i>Efficacy of Montelukast in Reducing the Incidence and Severity of Monoclonal Antibodies Associated Infusion Reactions.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04407442	Patientenpopulation
244	NCT04270409	Sanofi. 16.Jun.2020. ClinicalTrials.gov: <i>A Phase 3 Randomized, Open-label, Multicenter Study of Isatuximab (SAR650984) in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With High-risk Smoldering Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04270409	Patientenpopulation
245	NCT03769181	Sanofi. 11.Dez.2018. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Isatuximab-based Therapy in Participants With Lymphoma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03769181	Intervention
246	NCT02514668	Sanofi. 01.Sep.2015. ClinicalTrials.gov: <i>A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Isatuximab in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02514668	Intervention
247	NCT03319667	Sanofi. 07.Dez.2017. ClinicalTrials.gov: <i>Clinical Benefit of SAR650984, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone Combination in NDMM Patients Not Eligible for Transplant.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03319667	Intervention
248	NCT03733717	Sanofi. 22.Okt.2018. ClinicalTrials.gov: <i>Evaluation of Pharmacokinetics, Safety, and Preliminary Efficacy of Isatuximab in Chinese Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03733717	Patientenpopulation
249	NCT03194867	Sanofi. 25.Jan.2018. ClinicalTrials.gov: <i>Isatuximab in Combination With Cemiplimab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03194867	Patientenpopulation
250	NCT03860844	Sanofi. 06.Aug.2019. ClinicalTrials.gov: <i>Isatuximab in Combination With Chemotherapy in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Acute Myeloid Leukemia.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03860844	Intervention
251	NCT03367819	Sanofi. 04.Jan.2018. ClinicalTrials.gov: <i>Isatuximab in Combination With REGN2810 (Cemiplimab) in Patients With Advanced Malignancies.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03367819	Intervention
252	NCT02812706	Sanofi. 05.Sep.2016. ClinicalTrials.gov: <i>Isatuximab Single Agent Study in Japanese Relapsed AND Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02812706	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
253	NCT04045795	Sanofi. 06.Aug.2019. ClinicalTrials.gov: <i>Multi-center, Open-label, Phase 1b Study in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04045795	Patientenpopulation
254	NCT03275285	Sanofi. 25.Okt.2017. ClinicalTrials.gov: <i>Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Carfilzomib And Dexamethasone To Carfilzomib And Dexamethasone In Relapse And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03275285	Patientenpopulation
255	NCT02990338	Sanofi. 22.Dez.2016. ClinicalTrials.gov: <i>Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Pomalidomide, and Dexamethasone to Pomalidomide and Dexamethasone in Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Patients.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02990338	Patientenpopulation
256	NCT01084252	Sanofi. 10.Jun.2010. ClinicalTrials.gov: <i>Phase 1/2 Dose Escalation and Efficacy Study of Anti-CD38 Monoclonal Antibody in Patients With Selected CD38+ Hematological Malignancies.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01084252	Patientenpopulation
257	NCT02999633	Sanofi. 08.Mrz.2017. ClinicalTrials.gov: <i>Safety and Efficacy of Isatuximab in Lymphoblastic Leukemia.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02999633	Patientenpopulation
258	NCT04294459	Sanofi. 18.Jun.2020. ClinicalTrials.gov: <i>Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of Isatuximab in Patients Awaiting Kidney Transplantation.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04294459	Patientenpopulation
259	NCT03637764	Sanofi. 06.Aug.2018. ClinicalTrials.gov: <i>Safety, Preliminary Efficacy and PK of Isatuximab (SAR650984) Alone or in Combination With Atezolizumab in Patients With Advanced Malignancies.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03637764	Patientenpopulation
260	NCT01749969	Sanofi. 06.Feb.2013. ClinicalTrials.gov: <i>SAR650984 (Isatuximab), Lenalidomide, and Dexamethasone in Combination in RRMM Patients.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01749969	Patientenpopulation
261	NCT02283775	Sanofi. 15.Mai.2015. ClinicalTrials.gov: <i>SAR650984, Pomalidomide and Dexamethasone in Combination in RRMM Patients.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02283775	Patientenpopulation
262	NCT02513186	Sanofi. 30.Sep.2015. ClinicalTrials.gov: <i>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.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02513186	Intervention
263	NCT04309981	Sara V. Latorre, Fondos ARI, Instituto de Salud Carlos III, Fondo Social La Caixa and Institut d'Investigacions	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		Biomédiques August Pi i Sunyer. 27.Mai.2020. ClinicalTrials.gov: <i>Clinical Trial Using Humanized CART Directed Against BCMA (ARI0002h) in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma to Proteasome Inhibitors, Immunomodulators and Anti-CD38 Antibody.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04309981	
264	NCT05857982	Second Affiliated Hospital of Soochow University and The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University. 20.Mai.2023. ClinicalTrials.gov: <i>Mitoxantrone Hydrochloride Liposome Injection in the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05857982	Patientenpopulation
265	NCT04065308	Seoul National University Hospital. 14.Jan.2019. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab With DCEP for Multiple Myeloma With Plasmacytoma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04065308	Intervention
266	NCT05679258	Shanghai Henlius Biotech. 31.Jan.2023. ClinicalTrials.gov: <i>A Study to Compare the PK, Safety, Tolerability, and Immunogenicity of HLX15 With Daratumumab in Male Subjects.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05679258	Intervention
267	NCT03695744	Singapore General Hospital, International Myeloma Foundation and Janssen LP. 02.Okt.2019. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Newly Diagnosed Transplant Ineligible Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03695744	Intervention
268	NCT03143036	Singapore National University Hospital, Janssen LP and International Myeloma Foundation. 01.Mai.2018. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab, Thalidomide and Dexamethasone in Relapse and/or Refractory Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03143036	Patientenpopulation
269	NCT04205240	Srinivas Devarakonda and Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 27.Mai.2020. ClinicalTrials.gov: <i>Reduce Intensity Conditioning Donor Stem Cell Transplant for the Treatment of Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04205240	Patientenpopulation
270	NCT03537599	Sumithira Vasu and Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 10.Jan.2020. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab and Donor Lymphocyte Infusion in Treating Participants With Relapsed Acute Myeloid Leukemia After Stem Cell Transplant.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03537599	Patientenpopulation
271	NCT05561387	SWOG Cancer Research Network and National Cancer Institute. 01.Jun.2023. ClinicalTrials.gov: <i>Comparing Combinations of Drugs to Treat Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) When a Stem Cell Transplant is Not a Medically Suitable Treatment.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05561387	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
272	NCT06022939	SWOG Cancer Research Network and National Cancer Institute. 31.Okt.2023. ClinicalTrials.gov: <i>Comparing Dara-VCD Chemotherapy Plus Stem Cell Transplant to Dara-VCD Chemotherapy Alone for People Who Have Newly Diagnosed AL Amyloidosis.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06022939	Patientenpopulation
273	NCT04071457	SWOG Cancer Research Network, National Cancer Institute and Janssen LP. 13.Aug.2019. ClinicalTrials.gov: <i>S1803, Lenalidomide +/- Daratumumab/rHuPh20 as Post-ASCT Maintenance for MM w/MRD to Direct Therapy Duration.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04071457	Patientenpopulation
274	NCT02807558	Syros Pharmaceuticals. 21.Jun.2016. ClinicalTrials.gov: <i>A Biomarker-Directed Phase 2 Trial of SY-1425 in Patients With Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02807558	Patientenpopulation
275	NCT03439293	Takeda. 13.Mrz.2018. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Ixazomib+Daratumumab+Dexamethasone (IDd) in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03439293	Patientenpopulation
276	NCT05556616	Takeda. 27.Okt.2022. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Modakafusp Alfa in Adult Participants With Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05556616	Intervention
277	NCT05590377	Takeda. 26.Jan.2023. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Modakafusp Alfa Together With Daratumumab Adults With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05590377	Patientenpopulation
278	NCT04776018	Takeda. 20.Apr.2021. ClinicalTrials.gov: <i>A Study Of TAK-981 Given With Monoclonal Antibodies (mAbs) In Adults With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04776018	Patientenpopulation
279	NCT04065789	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 02.Mai.2018. ClinicalTrials.gov: <i>Carfilzomib in Combination With Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-ineligible NDMM Patients.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04065789	Intervention
280	NCT04790474	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 25.Mrz.2021. ClinicalTrials.gov: <i>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.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04790474	Patientenpopulation
281	NCT05259839	TeneoOne Inc.. 20.Okt.2022. ClinicalTrials.gov: <i>A Study to Assess Adverse Events and Change in Disease Activity of Intravenously (IV) Infused ABBV-383 in Combination With Anti-Cancer Regimens for the Treatment of Adult</i>	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		<i>Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05259839	
282	NCT05088330	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 01.Dez.2021. ClinicalTrials.gov: <i>A Study to Access of Daratumumab Combined With VRD in the Treatment of Patients With Standard-risk Newly Diagnosed MM.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05088330	Intervention
283	NCT05561049	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 01.Okt.2022. ClinicalTrials.gov: <i>Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination With Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone Regimens in Newly Diagnosed Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05561049	Intervention
284	NCT05511428	Thomas Jefferson University and Janssen Scientific Affairs LLC. 08.Nov.2022. ClinicalTrials.gov: <i>Home Based Daratumumab Administration for Patients With Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05511428	Intervention
285	NCT05306587	Thomas Lund and Odense University Hospital. 01.Apr.2022. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab Provided at Home Experience An Open, Single-center, Mixed-method Project.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05306587	Intervention
286	NCT05403138	Tianjin Medical University General Hospital. 01.Nov.2022. ClinicalTrials.gov: <i>Safety and Efficacy of Daratumumab in Patients With Anti-Aquaporin 4 Antibody Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05403138	Patientenpopulation
287	NCT03669445	Toulouse University Hospital. 31.Dez.2018. ClinicalTrials.gov: <i>Study Association of Lenalidomide, Ixazomib, Dexamethasone and Daratumumab in Newly Diagnosed Standard Risk Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03669445	Intervention
288	NCT03619252	Transplantation Minsk Scientific-Practical Center for Surgery, Hematology and Belarusian State Medical University. 01.Jul.2018. ClinicalTrials.gov: <i>Pneumococcal Vaccination of Multiple Myeloma Patients on Novel Agents.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03619252	Patientenpopulation
289	NCT02977494	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. 30.Nov.2016. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Severe Renal Impairment.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02977494	Intervention
290	NCT05675319	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Gemeinsamer Bundesausschuss and Staburo GmbH. 03.Mrz.2023. ClinicalTrials.gov: <i>Allogeneic Stem Cell Transplantation vs. Conventional Therapy as Salvage Therapy for Relapsed Progressive Patients With Multiple Myeloma After First-</i>	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		<i>line Therapy.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05675319	
291	NCT05434689	University of Alabama at Birmingham. 18.Jan.2023. ClinicalTrials.gov: <i>COMBination Regimens in MM Post AHCT to elimiNate MRD Utilizing IbERdomide.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05434689	Intervention
292	NCT04991103	University of Alabama at Birmingham. 22.Sep.2021. ClinicalTrials.gov: <i>Minimal Residual Disease Response-adapted Deferral of Transplant in Dysproteinemia (MILESTONE).</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04991103	Patientenpopulation
293	NCT05231629	University of Alabama at Birmingham and Janssen Scientific Affairs LLC. 09.Feb.2022. ClinicalTrials.gov: <i>Sequential Therapy in Multiple Myeloma Guided by MRD Assessments.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05231629	Intervention
294	NCT03224507	University of Alabama at Birmingham, Amgen and Janssen Scientific Affairs LLC. 14.Mrz.2018. ClinicalTrials.gov: <i>Monoclonal Antibody-Based Sequential Therapy for Deep Remission in Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03224507	Patientenpopulation
295	NCT03004287	University of Arkansas and Janssen LP. 01.Jul.2017. ClinicalTrials.gov: 2015-12: A Study Exploring the Use of Early and Late Consolidation/Maintenance Therapy. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03004287	Patientenpopulation
296	NCT04396496	University of Arkansas and Janssen Scientific Affairs LLC. 22.Sep.2020. ClinicalTrials.gov: <i>Treatment of POEMS Syndrome With Daratumumab.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04396496	Patientenpopulation
297	NCT03500445	University of Chicago, Janssen Scientific Affairs LLC and Amgen. 13.Feb.2019. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone (DKRd) in Newly Diagnosed, Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03500445	Intervention
298	NCT01665794	University of Chicago, National Cancer Institute and Multiple Myeloma Research Foundation. 13.Aug.2012. ClinicalTrials.gov: <i>Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01665794	Patientenpopulation
299	NCT04656951	University of Cologne and Janssen-Cilag G.m.b.H. 01.Jun.2021. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab for First Line Treatment of Transplant-ineligible Myeloma Patients Followed by Daratumumab Re-treatment at First Relapse.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04656951	Intervention
300	NCT05695508	University of Heidelberg Medical Center, Janssen Research and Development LLC and Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom. 01.Dez.2022. ClinicalTrials.gov: <i>GMMG-HD10 DSMM-XX 64007957MMY2003, MajesTEC-</i>	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		5. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05695508	
301	NCT03188172	University of Leeds, Myeloma UK, Celgene and Janssen LP. 28.Sep.2017. ClinicalTrials.gov: <i>MUK Nine b: OPTIMUM Treatment Protocol.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03188172	Patientenpopulation
302	NCT04268498	University of Miami, Amgen and Janssen Pharmaceuticals. 11.Feb.2020. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Newly-Diagnosed Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04268498	Intervention
303	NCT04140162	University of Michigan Rogel Cancer Center and LLC Janssen Scientific Affairs. 05.Okt.2020. ClinicalTrials.gov: <i>Phase 2 Study With Minimal Residual Disease (MRD) Driven Adaptive Strategy in Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) With Upfront Daratumumab-based Therapy.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04140162	Intervention
304	NCT04714372	University of Minnesota Masonic Cancer Center. 03.Nov.2021. ClinicalTrials.gov: <i>FT538 in Combination With Daratumumab in AML Acute Myeloid Leukemia.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04714372	Patientenpopulation
305	NCT04635189	University of Rochester. 27.Jul.2021. ClinicalTrials.gov: <i>Steroid Sparing Treatment With in Newly Diagnosed Transplant Ineligible Patients With Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04635189	Intervention
306	NCT04782687	US Oncology Research and Karyopharm Therapeutics Inc. 10.Sep.2021. ClinicalTrials.gov: <i>Study of Selinexor Plus DRd for Newly Diagnosed Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04782687	Intervention
307	NCT02419118	Vejle Hospital. 17.Apr.2015. ClinicalTrials.gov: <i>Monoclonal Antibodies for Treatment of Multiple Myeloma. Emphasis on the CD38 Antibody Daratumumab .</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02419118	Patientenpopulation
308	NCT04113018	Wake Forest University Health Sciences, Amgen, Celgene and Janssen LP. 10.Jan.2020. ClinicalTrials.gov: <i>Study of Daratumumab Combined With Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone for Newly Diagnosed Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04113018	Intervention
309	NCT04230031	Wake Forest University Health Sciences, Janssen Research and Development LLC. 02.Jul.2021. ClinicalTrials.gov: <i>Phase II Study of Daratumumab Pre-Mobilization and Post-ASCT in Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04230031	Patientenpopulation
310	NCT04361851	Wake Forest University Health Sciences, Merck Sharp and Dohme LLC. 09.Jun.2021. ClinicalTrials.gov: <i>Study of Dara-Pembro for Multiple Myeloma Patients.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04361851	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
311	NCT04150692	Washington University School of Medicine and Janssen LP. 08.Jan.2021. ClinicalTrials.gov: <i>Escalation of Daratumumab Frequency Following Biochemical Progression in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04150692	Patientenpopulation
312	NCT04302324	Weill Medical College of Cornell University and Janssen Scientific Affairs LLC . 28.Okt.2021. ClinicalTrials.gov: <i>A Phase II Study of Daratumumab, Clarithromycin, Pomalidomide And Dexamethasone (D-ClaPd) In Multiple Myeloma Patients Previously Exposed to Daratumumab.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04302324	Patientenpopulation
313	NCT04270175	Weill Medical College of Cornell University and Janssen Scientific Affairs LLC . 14.Apr.2021. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) in Relapsed/Refractory Light Chain Amyloidosis Patients Previously Exposed to Daratumumab.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04270175	Patientenpopulation
314	NCT03679624	Weill Medical College of Cornell University, Janssen Scientific Affairs LLC and Mayo Clinic. 30.Jul.2020. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab Plus Ibrutinib in Patients With Waldenström's Macroglobulinemia.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03679624	Patientenpopulation
315	NCT04922723	West Virginia University. 03.Okt.2022. ClinicalTrials.gov: <i>Radiation/Temozolomide and Immunotherapy With Daratumumab to Improve Antitumor Efficacy in Glioblastoma.</i> https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04922723	Patientenpopulation
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
316	2012-000589-38	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. 11.Jul.2018. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A Phase 1/2 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000589-38	Patientenpopulation
317	2016-003554-33	Amgen Inc.. 13.Sep.2017. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003554-33	Patientenpopulation
318	2019-001169-34	Amgen Inc.. 25.Mrz.2020. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>An Open-label, Phase 2 Study Treating Subjects With First or Second Relapse of Multiple Myeloma with Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone (KPd).</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001169-34	Patientenpopulation
319	2018-004330-15	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 10.Jan.2019. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A multi-center phase III randomized study comparing continuous versus fixed</i>	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		<i>duration therapy with Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for relapsed multiple myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004330-15	
320	2018-000386-36	AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA SENESE. 12.Dez.2018. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A Pilot study on the efficacy of Daratumumab in Multiple Myeloma (MM) patients in >VGPR/MRD-positive by next generation flow (NGF).</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000386-36	Intervention
321	2013-003939-30	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 21.Mrz.2014. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent and Metastatic Microsatellite High (MSI-H) Colon Cancer.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003939-30	Intervention
322	2017-000367-33	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 07.Aug.2017. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Nivolumab Combined with Daratumumab in Participants with Advanced or Metastatic Solid Tumors.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000367-33	Intervention
323	2018-001030-17	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 20.Dez.2018. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>Multiple Phase 1/2 Cohorts of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combination Regimens Across Relapsed/Refractory Hematologic Malignancies.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001030-17	Patientenpopulation
324	2016-000860-40	Celgene Corporation. 24.Aug.2016. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000860-40	Patientenpopulation
325	2018-001023-38	Celgene Corporation. 13.Mai.2019. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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).</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001023-38	Patientenpopulation
326	2018-004767-31	Celgene Corporation. 24.Okt.2019. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A Phase 1/2, Multicenter, Open-</i>	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		<i>label, Study to Determine the Recommended Dose and Regimen, and Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of CC-92480 in Combination with Standard Treatments in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) and Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM).</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004767-31	
327	2020-000431-49	Celgene Corporation. 18.Okt.2021. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A Phase 3, Two-Stage, 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).</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000431-49	Patientenpopulation
328	2016-001209-17	Celgene International II Sàrl. 13.Sep.2016. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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).</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001209-17	Patientenpopulation
329	2016-003801-32	Celgene International II Sàrl. 29.Mai.2017. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>Multicenter, Single-arm, Phase 2 Study to Determine the Efficacy for the Combination of Daratumumab (DARA) Plus Durvalumab (DURVA) (D2) in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Who Have Progressed on DARA While on a DARA-containing Regimen as the Most Recent Multiple Myeloma Therapy.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003801-32	Patientenpopulation
330	2021-000962-14	Charité - Universitätsmedizin Berlin. 02.Jul.2021. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000962-14	Patientenpopulation
331	2018-003535-30	CHRU de Lille. 03.Mai.2019. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003535-30	
332	2015-002221-19	CHRU of Lille. 20.Okt.2015. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002221-19	Patientenpopulation
333	2018-001646-34	CHU CAEN. 11.Jan.2019. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A Multicentre Open-Label Phase II Study of Ixazomib - Daratumumab without Dexamethasone (Idara) in Elderly Relapse Refractory Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001646-34	Patientenpopulation
334	2016-000287-42	CHU de Limoges. 18.Mai.2016. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A Multicentre Open label Phase II study of Daratumumab in AL Amyloidosis Patients not in VGPR or Better.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000287-42	Patientenpopulation
335	2019-004401-27	Department of Hematology Oslo University Hospital. 20.Apr.2020. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>The REMNANT (Relapse from Mrd Negativity As iNdication for Treatment) study.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004401-27	Patientenpopulation
336	2014-005189-31	Dept Hematology SLB Vejle. 16.Dez.2014. 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	Studiendesign
337	2022-000281-18	Dept. of Oncology Haukeland University Hospital and Medical Physics. 21.Apr.2022. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A pilot study using subcutaneous injections of the anti-CD38 antibody daratumumab in six patients with moderate to severe Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Resetting the humoral immune response in ME/CFS.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000281-18	Patientenpopulation
338	2017-001618-27	European Myeloma Network. 19.Mai.2017. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001618-27	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
339	2018-002992-16	European Myeloma Network. 30.Jan.2019. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002992-16	Intervention
340	2018-002089-37	EUROPEAN MYELOMA NETWORK. 04.Mrz.2019. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A MULTICENTER, OPEN LABEL, RANDOMIZED PHASE II STUDY COMPARING DARATUMUMAB combined with BORTEZOMIB-CYCLOPHOSPHAMIDE-DEXAMETHASONE (Dara-VCd) VERSUS THE ASSOCIATION OF BORTEZOMIB-THALIDOMIDEDEXAMETHASONE (VTd) AS PRE TRANSPLANT INDUCTION AND POST TRANSPLANT CONSOLIDATION, BOTH FOLLOWED BY A MAINTENANCE PHASE WITH IXAZOMIB ALONE OR IN COMBINATION WITH DARATUMUMAB.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002089-37	Patientenpopulation
341	2018-004333-33	European Myeloma Network. 08.Jul.2019. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>Phase 2 study of daratumumab monotherapy in previously untreated patients with stage 3B light chain (AL) amyloidosis.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004333-33	Intervention
342	2018-004333-33	European Myeloma Network. 08.Jul.2019. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>Phase 2 study of daratumumab monotherapy in previously untreated patients with stage 3B light chain (AL) amyloidosis.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004333-33	Intervention
343	2021-003284-10	European Myeloma Network. 10.Okt.2022. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A Phase 3 Randomized Study Comparing Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) followed by Ciltacabtagene Autoleuvel versus Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) followed by Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Participants with Newly Diagnosed Multiple Myeloma who are Transplant Eligible.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003284-10	Intervention
344	2018-002090-21	Fondazione EMN Italy Onlus. 16.Mai.2019. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>Daratumumab, pomalidomide and dexamethasone for del(17p) positive relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma patients DEDALO.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002090-21	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
345	2019-001962-13	FONDAZIONE I.R.C.C.S. POLICLINICO SAN MATTEO. 13.Jan.2021. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A multicenter open label phase II study of daratumumab and pomalidomide in previously treated patients with AL amyloidosis.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001962-13	Patientenpopulation
346	2018-002644-91	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLUS. 12.Mrz.2020. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002644-91	Patientenpopulation
347	2020-000409-94	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLUS. 18.Mrz.2021. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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).</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000409-94	Patientenpopulation
348	2017-002326-21	Fundación PETHEMA. 11.Mai.2018. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002326-21	Patientenpopulation
349	2017-000044-18	Fundación PETHEMA. 04.Jul.2018. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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: trial for elderly fit newly diagnosed multiple myeloma patients aged between 65 and 80 years.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000044-18	Intervention
350	2021-002190-25	Fundacion PETHEMA. 09.Jun.2022. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>Multicenter, phase II, national and open-label study to evaluate Iberdomide-dexamethasone alone or in combination with standard MM treatment regimens in transplant ineligible newly diagnosed patients.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002190-25	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
351	2020-003781-40	Genmab A/S. 11.Jan.2021. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Trial of GEN3014 (HexaBody®-CD38) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma and Other Hematologic Malignancies.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003781-40	Patientenpopulation
352	2017-004810-25	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 19.Jul.2018. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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).</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004810-25	Patientenpopulation
353	2018-003993-29	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 12.Mai.2020. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003993-29	Intervention
354	2021-001990-22	Hellenic Society of Haematology. 09.Aug.2021. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001990-22	Patientenpopulation
355	2017-003951-44	Hellenic Society of Hematology. 15.Dez.2017. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003951-44	Intervention
356	2017-003950-18	Hellenic Society of Hematology. 15.Dez.2017. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>Efficacy of Daratumumab in Patients with Relapsed/Refractory Myeloma with Renal Impairment.</i>	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003950-18	
357	2018-002282-19	Hellenic Society of Hematology. 28.Sep.2018. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002282-19	Patientenpopulation
358	2021-006792-42	Hellenic Society of Hematology. 09.Mrz.2022. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A phase 1/2, dose and schedule evaluation study to investigate the safety and clinical activity of Belantamab Mafodotin administered in combination with Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma transplant ineligible.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006792-42	Intervention
359	2022-001941-19	Hellenic Society of Hematology. 26.Okt.2022. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A phase 1/2, dose and schedule evaluation study to investigate the safety and clinical activity of Belantamab Mafodotin administered in combination with Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma previously treated with one line of therapy who are Lenalidomide refractory.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001941-19	Intervention
360	2021-005856-12	Helsinki University Central Hospital. 31.Jan.2022. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>Monoclonal gammopathies of renal significance (MGRS) in Finland.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005856-12	Intervention
361	2016-002600-90	HOVON Foundation. 19.Jun.2017. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002600-90	Patientenpopulation
362	2021-003008-42	K-Group Alpha Inc. 22.Dez.2021. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A Single-Arm, Open-Label, Phase 1/2 Study of ZN-d5 for the Treatment of Relapsed or Refractory Light Chain (AL) Amyloidosis.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003008-42	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studienname	Ausschlussgrund
363	2017-003977-32	Millennium Pharmaceuticals Inc. 01.Aug.2018. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A Phase 2, Open-Label Study of Ixazomib + Daratumumab + Dexamethasone (IDd) in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003977-32	Intervention
364	2021-001798-21	Gilead Sciences Inc. 27.Jan.2022. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A Phase 2 Multi-Arm Study of Magrolimab Combinations in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001798-21	Patientenpopulation
365	2021-006038-37	Takeda Development Center Americas Inc. 11.Okt.2022. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A Phase 1/2 Open-label Study to Investigate the Safety and Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of Modakafusp Alfa (TAK-573) as a Single Agent in Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006038-37	Intervention
366	2022-001418-20	Takeda Development Center Americas Inc. 20.Feb.2023. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A Phase 1b Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Intravenous Modakafusp Alfa as Part of Combination Therapy in Adult Patients With Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001418-20	Studiendesign
367	2022-002169-14	Takeda Development Center Americas Inc. 10.Mrz.2023. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A Phase 1/2a Open-label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Modakafusp Alfa in Combination With Daratumumab Subcutaneous in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002169-14	Intervention
368	2018-004076-35	Incyte Corporation. 19.Aug.2019. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004076-35	Patientenpopulation
369	2014-004781-15	Intergroupe Francophone du Myelome. 15.Okt.2015. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004781-15	Patientenpopulation
370	2007-003783-22	Janssen-Cilag International N.V.. 03.Dez.2008. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>Daratumumab (HuMax-CD38)</i>	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		<i>safety study in multiple myeloma – Open label, dose-escalation followed by open label, single-arm study.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003783-22	
371	2011-005709-62	Janssen-Cilag International N.V.. 01.Aug.2012. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005709-62	Intervention
372	2011-005692-16	Janssen-Cilag International N.V.. 01.Aug.2012. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005692-16	Patientenpopulation
373	2013-000752-18	Janssen-Cilag International N.V.. 04.Nov.2013. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000752-18	Patientenpopulation
374	2013-005525-23	Janssen-Cilag International N.V.. 24.Apr.2014. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005525-23	Patientenpopulation
375	2014-000255-85	Janssen-Cilag International N.V.. 24.Sep.2014. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000255-85	Patientenpopulation
376	2014-002273-11	Janssen-Cilag International N.V.. 11.Mrz.2015. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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 Dose Therapy.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002273-11	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
377	2014-005139-14	Janssen-Cilag International N.V.. 11.Mai.2015. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A Randomized Phase 2 Trial to Evaluate Three Daratumumab Dose Schedules in Smoldering Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005139-14	Patientenpopulation
378	2014-005299-26	Janssen-Cilag International N.V.. 08.Jun.2015. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005299-26	Patientenpopulation
379	2015-002993-19	Janssen-Cilag International N.V.. 11.Jan.2016. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002993-19	Patientenpopulation
380	2016-003328-22	Janssen-Cilag International N.V.. 13.Feb.2017. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003328-22	Intervention
381	2017-000206-38	Janssen-Cilag International N.V.. 04.Okt.2017. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous vs. Intravenous Administration of Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000206-38	Intervention
382	2017-002611-34	Janssen-Cilag International N.V.. 16.Okt.2017. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002611-34	Intervention
383	2016-001205-16	Janssen-Cilag International N.V.. 18.Okt.2017. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Subjects with High-risk Smoldering Multiple Myeloma.</i>	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001205-16	
384	2016-001737-27	Janssen-Cilag International N.V.. 16.Apr.2018. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001737-27	Intervention
385	2017-004203-41	Janssen-Cilag International N.V.. 26.Apr.2018. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A Multicenter Phase 2 Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination with Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004203-41	Patientenpopulation
386	2017-003377-34	Janssen-Cilag International N.V.. 31.Jul.2018. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003377-34	Patientenpopulation
387	2018-001545-13	Janssen-Cilag International N.V.. 23.Jan.2019. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001545-13	Patientenpopulation
388	2018-004185-34	Janssen-Cilag International N.V.. 29.Mai.2019. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004185-34	Intervention
389	2019-000330-19	Janssen-Cilag International N.V.. 27.Sep.2019. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A Phase 1b Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination with Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Subjects with Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000330-19	Intervention
390	2019-001413-16	Janssen-Cilag International N.V.. 15.Mai.2020. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A Phase 3 Randomized Study</i>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		<i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001413-16	
391	2018-004124-10	Janssen-Cilag International N.V.. 07.Aug.2020. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004124-10	Patientenpopulation
392	2020-004742-11	Janssen-Cilag International N.V.. 05.Okt.2021. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A Phase 3 Randomized Study Comparing Teclistamab in Combination with Daratumumab SC (Tec-Dara) versus Daratumumab SC, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) or Daratumumab SC, Bortezomib, and Dexamethasone.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004742-11	Patientenpopulation
393	2021-002639-48	Janssen-Cilag International N.V.. 25.Jul.2022. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A Phase 2, Multicohort Study of Daratumumab-Based Therapies in Participants with Amyloid Light Chain (AL) Amyloidosis.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002639-48	Intervention
394	2022-000909-28	Janssen-Cilag International N.V.. 05.Sep.2022. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A Phase 3 Randomized Study Comparing Teclistamab in Combination with Daratumumab SC and Lenalidomide (Tec-DR) and Talquetamab in Combination with Daratumumab SC and Lenalidomide (Tal-DR) versus Daratumumab SC, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) in Participants with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who are Either Ineligible or not Intended for Autologous Stem Cell Transplant as Initial Therapy .</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000909-28	Intervention
395	2021-000202-22	Janssen-Cilag International N.V.. 03.Jan.2023. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A Phase 3 Randomized Study Comparing Talquetamab SC in Combination With Daratumumab SC and Pomalidomide (Tal-DP) or Talquetamab SC in Combination With Daratumumab SC (Tal-D) Versus Daratumumab SC (Tal-D) Versus Daratumumab SC, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd), in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma who Have Received at Least 1 Prior Line of Therapy.</i>	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000202-22	
396	2016-002579-83	Janssen-Cilag International NV. 24.Feb.2017. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002579-83	Patientenpopulation
397	2016-003094-18	Karyopharm Therapeutics Inc.. 12.Jun.2017. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003094-18	Intervention
398	2020-000382-16	Medical Center - University of Freiburg. 07.Apr.2021. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000382-16	Intervention
399	2017-005110-58	Medical Centre Leeuwarden. 14.Jun.2018. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>Efficacy of a predefined vitamin D dosing regimen in vitamin D-insufficient multiple myeloma patients.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005110-58	Patientenpopulation
400	2022-001186-12	Medical Faculty Ruprecht-Karls-University Heidelberg, represented by University Hospital Heidelberg. 07.Nov.2022. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Teclistamab in Combination with Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone with or without Bortezomib as Induction Therapy and Teclistamab in Combination with Daratumumab and Lenalidomide as Maintenance Therapy in Participants with Newly Diagnosed Transplant Eligible Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001186-12	Intervention
401	2020-003092-18	Medical University Innsbruck. 12.Mai.2021. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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</i>	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		<i>Treatment of myeloma Cast nephropathy” The TIKTAC phase-II trial (Pilot-study).</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003092-18	
402	2020-004349-35	Medicinsk Afdeling Klinisk Forskningsenhed, Hæmatologisk Afsnit, Sygehus Lillebælt, Vejle Sygehus. 02.Feb.2021. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>Melphalan flufenamide (melflufen) and Dexamethasone re-induction in Daratumumab-refractory Multiple Myeloma as an Adjunct to Continued Daratumumab (MERMAID).</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004349-35	Patientenpopulation
403	2019-001645-41	Memorial Sloan Kettering Cancer center. 27.Mrz.2020. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001645-41	Intervention
404	2021-003747-22	Novartis Pharma AG. 02.Aug.2022. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A Phase 2 study of PHE885, B-cell maturation Antigen (BCMA)-directed CAR-T Cells in adult participants with relapsed and refractory multiple myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003747-22	Patientenpopulation
405	2019-002161-36	Oncopeptides AB. 00.Jan.1900. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002161-36	Intervention
406	2016-000965-21	Oncopeptides AB. 27.Okt.2016. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000965-21	Patientenpopulation
407	2017-002120-24	Oncopeptides AB. 14.Dez.2017. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>An Open-Label Phase 1/2a Study of the Safety and Efficacy of Melflufen and Dexamethasone in Combination with either Bortezomib or Daratumumab in Patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002120-24	Patientenpopulation
408	2019-004683-22	Ostfold Hospital Trust. 16.Okt.2020. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>Daratumumab as a treatment for</i>	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		<i>adult immune thrombocytopenia.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004683-22	
409	2022-000598-15	PETHEMA Foundation. 12.Jan.2023. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>An open label, multicenter, Phase 2, pilot study, evaluating early treatment with bispecific T-cell redirectors (teclistamab and talquetamab) in the front line therapy of newly diagnosed high -risk multiple myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000598-15	Intervention
410	2021-000044-22	Pfizer Inc.. 14.Sep.2021. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>AN OPEN-LABEL, 3-ARM, MULTICENTER, RANDOMIZED PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ELRANATAMAB (PF-06863135) MONOTHERAPY AND ELRANATAMAB + DARATUMUMAB VERSUS DARATUMUMAB + POMALIDOMIDE + DEXAMETHASONE IN PARTICIPANTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA WHO HAVE RECEIVED AT LEAST 1 PRIOR LINE OF THERAPY INCLUDING LENALIDOMIDE AND A PROTEASOME INHIBITOR.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000044-22	Intervention
411	2021-000803-20	Pfizer Inc.. 02.Nov.2022. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>MAGNETISMM-6: AN OPEN-LABEL, 2-ARM, MULTICENTER, RANDOMIZED PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ELRANATAMAB (PF-06863135) + DARATUMUMAB + LENALIDOMIDE VERSUS DARATUMUMAB + LENALIDOMIDE + DEXAMETHASONE IN TRANSPLANT-INELIGIBLE PARTICIPANTS WITH NEWLY-DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000803-20	Patientenpopulation
412	2017-003253-41	Polish Myeloma Consortium. 11.Sep.2018. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>PRE-emptive Daratumumab Therapy Of minimal Residual disease reappearance or biochemical relapse in multiple myeloma (PREDATOR).</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003253-41	Patientenpopulation
413	2021-004151-16	GlaxoSmithKline S.A. . 22.Nov.2021. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A Phase 2, Randomized, Parallel, Open-Label Study to Investigate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Various Dosing Regimens of Single-Agent Belantamab Mafodotin (GSK2857916) in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (DREAMM-14).</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004151-16	Intervention
414	2022-002489-34	Pharma Mar S.A.. 09.Feb.2023. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A Multicentre, Open label, Randomised, Controlled, Basket,</i>	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		<i>Pragmatic, Phase II, Clinical and Translational Study to Determine the Efficacy and Safety of Plitidepsin versus Control in Immunocompromised Adult Patients with Symptomatic COVID-19 requiring Hospital Care (NEREIDA).</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002489-34	
415	2020-003024-16	Sanofi-Aventis Recherche & Developpement. 30.Jun.2021. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>Phase 1-2 UMBRELLA trial evaluating isatuximab with or without dexamethasone in combination with novel agents in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) - Master protocol.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003024-16	Intervention
416	2019-000991-41	Stichting European Myeloma Network. 24.Jul.2019. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>Daratumumab combined with Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone for the Treatment of Multiple Myeloma Patients Presenting with Extramedullary Disease.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000991-41	Patientenpopulation
417	2019-000991-41	Stichting European Myeloma Network. 24.Jul.2019. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>Daratumumab combined with Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone for the Treatment of Multiple Myeloma Patients Presenting with Extramedullary Disease.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000991-41	Patientenpopulation
418	2016-002670-12	Univeristy of Leeds. 21.Mrz.2017. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002670-12	Patientenpopulation
419	2021-006669-40	Universitätsklinikum Erlangen. 20.Apr.2023. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>Plasma cell depletion as an approach to reset autoimmunity in rheumatoid arthritis.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006669-40	Intervention
420	2016-000433-51	University Medical Center Hamburg-Eppendorf. 14.Nov.2016. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000433-51	Patientenpopulation
421	2021-001005-67	University Medical Center Hamburg-Eppendorf. 11.Mai.2022. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>Allogeneic stem cell</i>	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		<i>transplantation vs. conventional therapy as salvage therapy for relapsed progressed patients with multiple myeloma after first-line therapy (AlloRelapseMMStudy).</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001005-67	
422	2019-002147-20	University of Birmingham. 11.Nov.2020. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A randomised, open-label, multicentre, phase III trial of in vivo purging with anti-CD38 (Daratumumab) to enhance myeloma autografting.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002147-20	Intervention
423	2019-003856-35	University of Cologne. 18.Dez.2020. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>Daratumumab for first line treatment of transplant-ineligible myeloma patients followed by daratumumab re-treatment at first relapse (GMMG-DADA).</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003856-35	Intervention
424	2015-003862-10	VU University Medical Center. 01.Apr.2016. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A phase 1 and phase 2 study of daratumumab in combination with all-trans retinoic acid in relapsed/refractory multiple myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003862-10	Patientenpopulation
425	2017-000169-60	VU University Medical Center. 23.Mai.2017. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A phase 2 study of nivolumab combined with daratumumab with or without low dose cyclophosphamide in relapsed/refractory multiple myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000169-60	Patientenpopulation
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
426	NCT03314181	AbbVie. 11.Okt.2017. WHO ICTRP: <i>A Phase 1/2, Multicenter, Dose-Escalation and Expansion Study of Combination Therapy With Venetoclax, Daratumumab and Dexamethasone (With and Without Bortezomib) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03314181	Patientenpopulation
427	NCT04895410	AbbVie. 19.Mai.2021. WHO ICTRP: <i>A Phase 1b, Dose Escalation and Expansion Study of Lenzoparlimab With or Without Dexamethasone and in Combination With Anti-Myeloma Regimens for the Treatment of Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04895410	Patientenpopulation
428	NCT04956302	Abdullah Khan. 30.Jun.2021. WHO ICTRP: <i>A Phase I Study of Panobinostat in Combination With Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04956302	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
429	NCT04756401	Academic and Community Cancer Research United. 04.Jan.2021. WHO ICTRP: <i>Open Label, Phase 2, Single-Arm Study of Selinexor, Daratumumab, Carfilzomib and Dexamethasone for High-Risk, Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients Who Have Received 1 - 3 Prior Lines of Therapy.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04756401	Patientenpopulation
430	NCT03841565	Academic and Community Cancer Research United. 13.Feb.2019. WHO ICTRP: <i>Phase II Trial of Daratumumab Retreatment in Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03841565	Patientenpopulation
431	NCT04139304	AIDS Malignancy Consortium. 22.Okt.2019. WHO ICTRP: <i>A Multicenter, Open-Label Feasibility Study of Daratumumab With Dose-Adjusted EPOCH in Newly Diagnosed Plasmablastic Lymphoma With or Without HIV.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04139304	Patientenpopulation
432	NCT04304144	Alexion Pharmaceuticals. 28.Feb.2020. WHO ICTRP: <i>CAEL101-203: A Phase 2, Open-label, Multicenter Dose Selection Study to Evaluate the Safety and Tolerability of CAEL-101 in Patients With AL Amyloidosis.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04304144	Patientenpopulation
433	ACTRN12617000202369	Alfred Health. 07.Feb.2017. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://anzctr.org.au/ACTRN12617000202369.aspx	Intervention
434	NCT05408026	Alliance Foundation Trials LLC. 06.Mai.2022. WHO ICTRP: <i>A Phase II, Multicenter, Open-Label Study of the Combination of Pomalidomide, Bortezomib, Low-Dose Dexamethasone, and Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT05408026	Patientenpopulation
435	NCT04009109	Alliance Foundation Trials LLC. 20.Jun.2019. WHO ICTRP: <i>A Phase II Study of Lenalidomide, Ixazomib, Dexamethasone, and Daratumumab in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04009109	Intervention
436	NCT03158688	Amgen. 09.Mai.2017. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03158688	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
437	NCT03184194	Amsterdam UMC, location Vumc. 02.Jun.2017. WHO ICTRP: <i>A Phase 2 Study of Nivolumab Combined With Daratumumab With or Without Low-dose Cyclophosphamide in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03184194	Patientenpopulation
438	NCT05641324	Anaveon AG. 29.Nov.2022. WHO ICTRP: <i>A Phase 1 Study of ANV419 as Monotherapy, and ANV419 in Combination With Daratumumab or With Lenalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone, in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (OMNIA-2).</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05641324	Patientenpopulation
439	EUCTR2018-004330-15-FR	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP). 07.Dez.2018. WHO ICTRP: <i>A multi-center phase III randomized study comparing continuous versus fixed duration therapy with Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for relapsed multiple myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004330-15	Patientenpopulation
440	NCT04024384	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 01.Jul.2019. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04024384	Patientenpopulation
441	NCT04204980	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 09.Dez.2019. WHO ICTRP: <i>Desensitization in Kidney Allograft Recipients Before Transplantation Using Daratumumab.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04204980	Patientenpopulation
442	NCT05203003	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 10.Jan.2022. WHO ICTRP: <i>Prospective Evaluation of the Prognostic Impact of Measurable Residual Disease (MRD) Within a Phase III Study Comparing a Fixed Duration Therapy Versus Continuous Therapy With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma Requiring a First Salvage Treatment.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT05203003	Patientenpopulation
443	NCT03836014	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 20.Dez.2018. WHO ICTRP: <i>A Multi-center Phase III Randomized Study Comparing Continuous Versus Fixed Duration Therapy With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03836014	Patientenpopulation
444	NCT05054478	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 31.Jul.2021. WHO ICTRP: <i>Primary Plasma Cell Leukemia: a Prospective Phase 2 Study Incorporating Daratumumab to Chemotherapy and Stem Cell Transplantation : PCL-2 Study.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT05054478	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
445	NCT04223661	Attaya Suvannasankha. 03.Dez.2019. WHO ICTRP: <i>Frailty Score-guided Dosing of Lenalidomide, Dexamethasone and Daratumumab Induction Therapy in Elderly, Frail Newly Diagnosed Myeloma (MMY2035)</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT04223661	Intervention
446	ACTRN12618001490268	Australiasian Leukaemia and Lymphoma Group. 05.Sep.2018. WHO ICTRP: <i>MM21 - A multicenter, single arm, study of daratumumab-lenalidomide-dexamethasone (DRd) for newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma patients who fail bortezomib-based induction therapy</i> . https://anzctr.org.au/ACTRN12618001490268.aspx	Patientenpopulation
447	NCT03992170	Azienda Ospedaliera Universitaria Senese. 03.Jun.2019. WHO ICTRP: <i>A Pilot Study on the Efficacy of Daratumumab in Multiple Myeloma (MM) Patients in >VGPR/MRD-positive by Next Generation Flow</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT03992170	Patientenpopulation
448	EUCTR2018-000386-36-IT	AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA SENESE. 10.Feb.2021. WHO ICTRP: <i>A Pilot study on the efficacy of Daratumumab in Multiple Myeloma (MM) patients in >VGPR/MRD-positive by next generation flow (NGF)</i> . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000386-36	Patientenpopulation
449	NCT05300451	Barry A. Boilson. 08.Feb.2022. WHO ICTRP: <i>A Phase II Prospective Study Evaluating the Role of Daratumumab in Resistant Antibody Mediated Cardiac Allograft Rejection and HLA Desensitization Prior to Transplantation</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT05300451	Patientenpopulation
450	NCT04810754	Berlin Charite University, Germany. 11.Mrz.2021. WHO ICTRP: <i>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</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT04810754	Patientenpopulation
451	NCT05974969	Biocad. 28.Jun.2023. WHO ICTRP: <i>A Randomized, Double-Blind, Comparative Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Immunogenicity of Single Intravenous Infusion of BCD-264 and Darzalex® in Healthy Volunteers</i> . https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05974969	Patientenpopulation
452	NCT02841033	Boston Medical Center. 14.Jun.2016. WHO ICTRP: <i>A Phase I-II Trial of Daratumumab for the Treatment of Patients With AL Amyloidosis</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT02841033	Patientenpopulation
453	NCT01592370	Bristol-Myers Squibb. 03.Mai.2012. WHO ICTRP: <i>Multiple Phase 1/2 Cohorts of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combination Regimens Across Relapsed/Refractory Hematologic Malignancies</i> . https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01592370	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
454	JPRN-jRCT1080224647	Bristol-Myers Squibb. 17.Apr.2019. WHO ICTRP: <i>A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label Study to Compare the Efficacy and Safety of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (KarMMa-3).</i> https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1080224647	Patientenpopulation
455	NCT02060188	Bristol-Myers Squibb. 18.Dez.2013. WHO ICTRP: <i>A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab, or Nivolumab Combinations in Recurrent and Metastatic Microsatellite Instability High (MSI-H) and Non-MSI-H Colon Cancer.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT02060188	Patientenpopulation
456	JPRN-jRCT2080224873	Bristol-Myers Squibb. 18.Sep.2019. WHO ICTRP: <i>A Phase 1b/2a Multicenter, Open-label, Dose-escalation Study to Determine the Maximum Tolerated Dose, Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of CC-220 as Monotherapy and in Combination with Other Treatments in Subjects with Multiple Myeloma (CC-220-MM-001).</i> https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224873	Intervention
457	JPRN-jRCT2080224572	Bristol-Myers Squibb. 25.Feb.2019. WHO ICTRP: <i>Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone or Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone and Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Following Lenalidomide-based Therapy in the First or Second Line Setting (POM MM 014).</i> https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224572	Intervention
458	NCT03098550	Bristol-Myers Squibb. 28.Mrz.2017. WHO ICTRP: <i>Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Nivolumab Combined With Daratumumab in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03098550	Patientenpopulation
459	NCT02488759	Bristol-Myers Squibb. 30.Jun.2015. WHO ICTRP: <i>Non-Comparative, Open-Label, Multiple Cohort, Phase 1/2 Study of Nivolumab Monotherapy and Nivolumab Combination Therapy in Subjects With Virus-Positive and Virus-Negative Solid Tumors.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT02488759	Patientenpopulation
460	NCT03757221	Caen University Hospital. 27.Nov.2018. WHO ICTRP: <i>A Multicentre Open-label Phase II Study of Ixazomib - Daratumumab Without Dexamethasone (IDara) in Elderly Relapse Refractory Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03757221	Patientenpopulation
461	NCT03697629	Canadian Myeloma Research Group. 02.Okt.2018. WHO ICTRP: <i>A Phase 2 Open Label Study of an Accelerated Infusion Rate of Daratumumab in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03697629	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
462	NCT03215524	Canadian Myeloma Research Group. 05.Jun.2017. WHO ICTRP: <i>A Randomized Phase II, Open Label, Study of Daratumumab, Weekly Low-Dose Oral Dexamethasone and Cyclophosphamide With or Without Pomalidomide in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03215524	Patientenpopulation
463	NCT04667663	Cancer Trials Ireland. 08.Dez.2020. WHO ICTRP: <i>Phase Ib of Cyclophosphamide, Pomalidomide, Dexamethasone and Daratumumab (CPD-DARA) in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. (The CPD-DARA Study).</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04667663	Patientenpopulation
464	EUCTR2020-000431-49-SE	Celgene Corporation. 20.Mai.2021. WHO ICTRP: <i>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) - EXCALIBER-RRMM.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000431-49	Patientenpopulation
465	EUCTR2020-000431-49-NO	Celgene Corporation. 28.Apr.2021. WHO ICTRP: <i>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) - EXCALIBER-RRMM.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000431-49	Patientenpopulation
466	EUCTR2020-000431-49-PT	Celgene Corporation. 28.Apr.2021. WHO ICTRP: <i>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) - EXCALIBER-RRMM.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000431-49	Patientenpopulation
467	EUCTR2016-001209-17-DE	Celgene International II Sàrl. 17.Mai.2016. WHO ICTRP: <i>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) - FUSION MM-003.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001209-17	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
468	NCT02773030	Celgene. 12.Mai.2016. WHO ICTRP: <i>A Phase 1b/2a Multicenter, Open-label, Dose-escalation Study to Determine the Maximum Tolerated Dose, Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of CC-220 as Monotherapy and in Combination With Other Treatments in Subjects With Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02773030	Intervention
469	NCT03989414	Celgene. 14.Jun.2019. WHO ICTRP: <i>A Phase 1/2, Multicenter, Open-label, Study to Determine the Recommended Dose and Regimen, and Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of CC-92480 in Combination With Standard Treatments in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) and Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM).</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03989414	Intervention
470	NCT03651128	Celgene. 16.Aug.2018. WHO ICTRP: <i>A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label Study to Compare the Efficacy and Safety of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (KarMMa-3).</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03651128	Patientenpopulation
471	NCT01946477	Celgene. 17.Sep.2013. WHO ICTRP: <i>A Phase 2, Multicenter, Multi-cohort, Open-label Study of 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.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT01946477	Patientenpopulation
472	NCT03000452	Celgene. 19.Dez.2016. WHO ICTRP: <i>MEDI4736-MM-005 (FUSION MM-005): A Phase 2, Multicenter, Single-Arm, Study to Determine the Efficacy for the Combination of Durvalumab (DURVA) Plus Daratumumab (DARA) (D2) in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) That Have Progressed While on Current Treatment Regimen Containing Daratumumab.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03000452	Patientenpopulation
473	NCT05776940	China Air Force Military Medical University. 08.Feb.2023. WHO ICTRP: <i>Probiotic Supplementation Reduces Gastrointestinal Symptoms During the Therapy and Improves Therapeutic Response in AL Amyloidosis: A Randomized Controlled Trial.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT05776940	Patientenpopulation
474	NCT05832216	China Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. 03.Apr.2023. WHO ICTRP: <i>Efficacy of Daratumumab to Overcome Platelet Transfusion Refractoriness in Patients With Aplastic Anemia.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT05832216	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
475	NCT05849740	China Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. 18.Apr.2023. WHO ICTRP: <i>A Multicenter, Single-arm Exploratory Study of CD38 (Daratumumab) Monoclonal Antibody (Daratumumab) Combined Corticosteroid in the Treatment of Acquired Hemophilia A (AHA)</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT05849740	Patientenpopulation
476	NCT05888870	China Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. 24.Mai.2023. WHO ICTRP: <i>The Outcome Comparison of Immune Tolerance Induction Therapy Using SCT800 Combined With Daratumumab or SCT800 Alone in Hemophilia A Adolescents and Adults With High Titer Inhibitor: a Randomized Controlled Trial</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT05888870	Patientenpopulation
477	NCT05562882	China Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. 28.Sep.2022. WHO ICTRP: <i>A Investigator-initiated Clinical Trial to Assess Safety and Efficacy of Daratumumab in the Treatment of Relapsed/Refractory Primary Immune Thrombocytopenia</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT05562882	Patientenpopulation
478	EUCTR2018-003535-30-FR	CHRU de Lille. 28.Feb.2019. WHO ICTRP: <i>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</i> . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003535-30	Intervention
479	EUCTR2015-002221-19-FR	CHRU of Lille. 06.Aug.2015. WHO ICTRP: <i>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 - IFM2014-04</i> . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002221-19	Patientenpopulation
480	EUCTR2018-001646-34-FR	CHU CAEN. 16.Mai.2018. WHO ICTRP: <i>A MULTICENTRE OPEN-LABEL PHASE II STUDY OF IXAZOMIB -DARATUMUMAB WITHOUT DEXAMETHASONE (IDARA) IN ELDERLY RELAPSE REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA</i> . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001646-34	Patientenpopulation
481	EUCTR2016-000287-42-IT	CHU DE LIMOGES. 05.Jan.2021. WHO ICTRP: <i>A Multicentre Open label Phase II study of Daratumumab in AL Amyloidosis in patients not in VGPR or Better - AMYDARA</i> . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000287-42	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
482	EUCTR2016-000287-42-FR	CHU de Limoges. 08.Jun.2016. WHO ICTRP: <i>A Multicentre Open label Phase II study of Daratumumab in AL Amyloidosis Patients not in VGPR or Better - AMYDARA.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000287-42	Patientenpopulation
483	NCT05363111	City of Hope Medical Center. 03.Mai.2022. WHO ICTRP: <i>Phase 1 Trial of 111Indium/225Actinium-DOTA-Daratumumab in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT05363111	Patientenpopulation
484	NCT03591744	City of Hope Medical Center. 09.Jul.2018. WHO ICTRP: <i>Phase 1 Study of Daratumumab When Given in Combination With Bortezomib, Dexamethasone, Doxil, and Lenalidomide in Patients With Plasma Cell Leukemia.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03591744	Patientenpopulation
485	NCT03311828	City of Hope Medical Center. 12.Okt.2017. WHO ICTRP: <i>A Pilot/Feasibility Trial of 64Cu-DOTA-Daratumumab Positron Emission Tomography in Patients With Newly Diagnosed or Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03311828	Intervention
486	NCT03346135	City of Hope Medical Center. 15.Nov.2017. WHO ICTRP: <i>A Multicenter, Open-Label, Single Arm, Phase II Study of Daratumumab as Consolidation/Maintenance Therapy After Autologous Stem Cell Transplantation in Patients With Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03346135	Patientenpopulation
487	NCT04280328	Corvus Pharmaceuticals Inc.. 19.Feb.2020. WHO ICTRP: <i>An Open-Label Study of Ciforadenant in Combination With Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04280328	Patientenpopulation
488	NCT03236428	Dana-Farber Cancer Institute. 11.Jul.2017. WHO ICTRP: <i>A Phase II Study of the CD38 Antibody Daratumumab in Patients With High-Risk MGUS and Low-Risk Smoldering Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03236428	Patientenpopulation
489	NCT03187262	Dana-Farber Cancer Institute. 13.Jun.2017. WHO ICTRP: <i>A Phase 2 Study of Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Waldenström Macroglobulinemia.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03187262	Patientenpopulation
490	NCT05004259	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 28.Jul.2021. WHO ICTRP: <i>The Safety of Repurposing Daratumumab for Relapsed or Refractory Autoimmune Antibody Mediated Hemolytic Anemia.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05004259	Patientenpopulation
491	NCT04925193	Denver University of Colorado. 19.Mai.2021. WHO ICTRP: <i>Personalized Selinexor-based Therapy for</i>	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		<i>Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04925193	
492	EUCTR2019-004401-27-NO	Department of Hematology Oslo University Hospital. 16.Dez.2019. WHO ICTRP: <i>The REMNANT (RElapse from Mrd Negativity As iNdication for Treatment) study - REMNANT.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004401-27	Patientenpopulation
493	EUCTR2019-004401-27-LT	Department of Hematology Oslo University Hospital. 23.Sep.2021. WHO ICTRP: <i>The REMNANT (RElapse from Mrd Negativity As iNdication for Treatment) study - REMNANT.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004401-27	Patientenpopulation
494	EUCTR2014-005189-31-DK	Dept Hematology SLB Vejle. 16.Dez.2014. WHO ICTRP: “Monoclonal antibodies for treatment of multiple myeloma. Present status and aspects of effector mechanisms with emphasis on the CD38 antibody daratumumab”. - DARA for myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005189-31	Patientenpopulation
495	EUCTR2022-000281-18-NO	Dept. of Oncology and Medical Physics Haukeland University Hospital. 07.Feb.2022. WHO ICTRP: <i>A pilot study using subcutaneous injections of the anti-CD38 antibody daratumumab in six patients with moderate to severe Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Resetting the humoral immune response in ME/CFS.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000281-18	Patientenpopulation
496	NCT05289687	Eastern Cooperative Oncology Group. 18.Feb.2022. WHO ICTRP: <i>A Phase II Study of Daratumumab-Hyaluronidase for Chemotherapy-Relapsed/Refractory Minimal Residual Disease (MRD) in T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (T-ALL).</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT05289687	Patientenpopulation
497	NCT04566328	ECOG-ACRIN Cancer Research Group. 16.Sep.2020. WHO ICTRP: <i>Effective Quadruplet Utilization After Treatment Evaluation (EQUATE): A Randomized Phase 3 Trial for Newly Diagnosed Multiple Myeloma Not Intended for Early Autologous Transplantation.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04566328	Intervention
498	NCT03937635	ECOG-ACRIN Cancer Research Group. 24.Apr.2019. WHO ICTRP: <i>Daratumumab to Enhance Therapeutic Effectiveness of Revlimid in Smoldering Myeloma (DETER-SMM).</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03937635	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
499	NCT04352205	Emory University. 07.Apr.2020. WHO ICTRP: <i>A Phase 2 Evaluation of Daratumumab-Based Treatment in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients With Renal Insufficiency.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04352205	Patientenpopulation
500	NCT03942224	Emory University. 07.Mai.2019. WHO ICTRP: <i>A Randomized Phase II Study of DaRatumumab, Ixazomib, and Dexamethasone vs Daratumumab, Bortezomib (Velcade) and Dexamethasone Followed by Daratumumab-Ixazomib-Dexamethasone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (DeRIVE Study).</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03942224	Intervention
501	NCT05205252	Epizyme Inc.. 29.Dez.2021. WHO ICTRP: <i>ARIA: A Phase 1b/2, Open-label, Multi Cohort Trial of Tazemetostat in Combination With Various Treatments in Subjects With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05205252	Patientenpopulation
502	EUCTR2017-001618-27-GR	European Myeloma Network (EMN). 15.Mai.2017. WHO ICTRP: <i>A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Line of Therapy With Both Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor. - The APOLLO Study.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001618-27	Patientenpopulation
503	EUCTR2018-002089-37-GR	EUROPEAN MYELOMA NETWORK (EMN). 23.Nov.2018. WHO ICTRP: <i>A MULTICENTER, OPEN LABEL, RANDOMIZED PHASE II STUDY COMPARING DARATUMUMAB combined with BORTEZOMIB-CYCLOPHOSPHAMIDE- DEXAMETHASONE (DaraVCd) 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 - DaraVCd.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002089-37	Patientenpopulation
504	EUCTR2018-002992-16-GR	European Myeloma Network (EMN). 23.Okt.2018. WHO ICTRP: <i>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 - The Perseus trial.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002992-16	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
505	EUCTR2018-002089-37-IT	EUROPEAN MYELOMA NETWORK. 01.Okt.2018. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002089-37	Patientenpopulation
506	EUCTR2018-004333-33-GR	European Myeloma Network. 05.Jun.2019. WHO ICTRP: <i>Phase 2 study of daratumumab monotherapy in previously untreated patients with stage 3B light chain (AL) amyloidosis.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004333-33	Patientenpopulation
507	EUCTR2018-002089-37-CZ	EUROPEAN MYELOMA NETWORK. 07.Mrz.2019. WHO ICTRP: <i>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 - DaraVCd.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002089-37	Patientenpopulation
508	NCT03710603	European Myeloma Network. 08.Okt.2018. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03710603	Intervention
509	NCT04166565	European Myeloma Network. 12.Nov.2019. WHO ICTRP: <i>Daratumumab Combined With Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone for the Treatment of Multiple Myeloma Patients Presenting With Extramedullary Disease. The ANTARES Study.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04166565	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
510	NCT04131309	European Myeloma Network. 14.Okt.2019. WHO ICTRP: <i>Phase 2 Study of Daratumumab Monotherapy in Previously Untreated Patients With Stage 3B Light Chain (AL) Amyloidosis.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04131309	Patientenpopulation
511	NCT05257083	European Myeloma Network. 16.Feb.2022. WHO ICTRP: <i>A Phase 3 Randomized Study Comparing Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) Followed by Ciltacabtagene Autoleucel Versus Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) Followed by Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Transplant Eligible.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05257083	Patientenpopulation
512	NCT03896737	European Myeloma Network. 28.Mrz.2019. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03896737	Patientenpopulation
513	NCT03180736	European Myeloma Network. 30.Mai.2017. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03180736	Patientenpopulation
514	NCT05182073	Fate Therapeutics. 15.Okt.2021. WHO ICTRP: <i>A Phase I Study of FT576 as Monotherapy and in Combination With Daratumumab in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT05182073	Patientenpopulation
515	NCT04614636	Fate Therapeutics. 29.Okt.2020. WHO ICTRP: <i>A Phase I, Open-Label, Multicenter Study of FT538 as Monotherapy in Relapsed/Refractory Acute Myelogenous Leukemia and in Combination With Monoclonal Antibodies in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04614636	Patientenpopulation
516	NCT03095118	Fernando Fervenza. 20.Mrz.2017. WHO ICTRP: <i>Single-center Phase 2 Open-label Trial Evaluating Efficacy and Safety of Daratumumab in Treatment of Patients With Proliferative Glomerulonephritis With Monoclonal Immune Deposits and C3 Glomerulopathy Associated With Monoclonal Gammopathy.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03095118	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
517	NCT05913596	First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 29.Mrz.2023. WHO ICTRP: <i>A Multicenter, Prospective, One-arm Clinical Study.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT05913596	Patientenpopulation
518	NCT04124497	Fondazione EMN Italy Onlus. 02.Jul.2019. WHO ICTRP: <i>Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone for Del(17p) Positive Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients [DEDALO].</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04124497	Patientenpopulation
519	EUCTR2018-002090-21-IT	Fondazione EMN Italy Onlus. 17.Jun.2021. WHO ICTRP: <i>Daratumumab, pomalidomide and dexamethasone for del(17p) positive relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma patients [DEDALO] - DEDALO.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002090-21	Patientenpopulation
520	EUCTR2019-001962-13-IT	FONDAZIONE I.R.C.C.S. POLICLINICO SAN MATTEO. 21.Okt.2020. WHO ICTRP: <i>A multi-center open label phase II study of daratumumab and pomalidomide in previously treated patients with AL amyloidosis - DarP-AL.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001962-13	Patientenpopulation
521	NCT04251065	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. 10.Jan.2020. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04251065	Patientenpopulation
522	NCT04915248	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. 14.Mai.2021. WHO ICTRP: <i>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).</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04915248	Patientenpopulation
523	EUCTR2018-002644-91-IT	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLUS. 24.Mai.2021. WHO ICTRP: <i>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 - FIL_Dara-GDP.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002644-91	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
524	EUCTR2020-000409-94-IT	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLUS. 30.Aug.2021. WHO ICTRP: <i>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). - Phase 2 Study to Evaluate Activity and Safety of Daratumumab with Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Plasmablastic Lymphoma (DALYA Trial).</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000409-94	Patientenpopulation
525	NCT05835726	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS. 19.Apr.2023. WHO ICTRP: <i>Daratumumab-containing Induction Effects on Stem Cells Mobilization, colLECTION and Engraftment in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients (DILEMMA).</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT05835726	Intervention
526	NCT03734198	French Innovative Leukemia Organisation. 23.Okt.2018. WHO ICTRP: <i>A Phase II Pilot Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Association of Ibrutinib and Daratumumab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia With p53 Dysfunction. IDA53 Trial.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03734198	Patientenpopulation
527	NCT05559788	Fu chengcheng PhD. 11.Aug.2022. WHO ICTRP: <i>A Study of Real-World Use of Selinexor, Daratumumab and Dexamethasone in Chinese Patients With Multiple Myeloma at First Relapse.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT05559788	Intervention
528	EUCTR2017-000044-18-ES	Fundación PETHEMA. 09.Apr.2018. WHO ICTRP: <i>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 - GEM2017FIT.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000044-18	Intervention
529	EUCTR2017-002326-21-ES	Fundación PETHEMA. 12.Feb.2018. WHO ICTRP: <i>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 - GEM-SELIBORDARA.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002326-21	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
530	NCT02955810	Galway National University of Ireland, Ireland. 18.Okt.2016. WHO ICTRP: <i>Phase Ib Study of Weekly Cyclophosphamide-Bortezomib-Dexamethasone (CyBorD) With Daratumumab (DARA) in Transplant Eligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM): "The CyBorD-DARA Study"</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT02955810	Patientenpopulation
531	ISRCTN53331091	Genentech Inc. c/o F.Hoffman-La Roche Ltd. 09.Mai.2022. WHO ICTRP: <i>An open-label, multicenter, phase Ib trial evaluating the safety, pharmacokinetics, and activity of cevostamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CAMMA 1)</i> . https://www.isrctn.com/ISRCTN53331091	Patientenpopulation
532	NCT05243342	Genentech Inc.. 01.Feb.2022. WHO ICTRP: <i>A Phase Ib, Open-Label, Multicenter, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of XMAB24306 in Combination With Daratumumab in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05243342	Patientenpopulation
533	NCT04045028	Genentech Inc.. 22.Jul.2019. WHO ICTRP: <i>A Phase Ia/Ib Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of Tiragolumab as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab and/or Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma, and as a Single Agent and in Combination With Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT04045028	Patientenpopulation
534	NCT04910568	Genentech Inc.. 27.Mai.2021. WHO ICTRP: <i>An Open-Label, Multicenter, Phase Ib Trial Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of Cevostamab as Monotherapy and Cevostamab Plus Pomalidomide and Dexamethasone or Cevostamab Plus Daratumumab and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04910568	Patientenpopulation
535	EUCTR2020-003781-40-SE	Genmab A/S. 02.Nov.2020. WHO ICTRP: <i>An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Trial of GEN3014 (HexaBody®-CD38) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma and Other Hematologic Malignancies - Phase 1/2 trial of GEN3014 in relapsed or refractory hematologic malignancies</i> . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003781-40	Patientenpopulation
536	NCT01620879	Genmab. 06.Jun.2012. WHO ICTRP: <i>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</i> . http://clinicaltrials.gov/show/NCT01620879	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
537	NCT06015724	Georgetown University. 23.Aug.2023. WHO ICTRP: <i>A Phase 2 Study Evaluating the Efficacy of Anti-CD38 Antibody in Combination With KRAS Vaccine and Anti-PD-1 Antibody in Subjects With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Refractory Non-Small Cell Lung Cancer.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06015724	Patientenpopulation
538	NCT04892446	Gilead Sciences. 14.Mai.2021. WHO ICTRP: <i>A Phase 2 Multi-Arm Study of Magrolimab Combinations in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04892446	Patientenpopulation
539	EUCTR2018-003993-29-GB	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 04.Feb.2020. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003993-29	Patientenpopulation
540	EUCTR2018-003993-29-FR	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 06.Feb.2020. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003993-29	Patientenpopulation
541	NCT04246047	GlaxoSmithKline. 27.Jan.2020. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04246047	Patientenpopulation
542	NCT05145296	Grenoble University Hospital. 21.Okt.2021. WHO ICTRP: <i>Non-Randomized, Single-Center Pilot Trial Assessing The Safety/Efficacy Of Targeting Peripheral And Central Humoral Alloimmune Memory With Daratumumab And With Belatacept In Highly HLA-Sensitized Patients Awaiting Kidney Transplantation.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT05145296	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
543	NCT04288765	Grupo Cooperativo de Hemopatías Malignas. 26.Feb.2020. WHO ICTRP: <i>Carfilzomib, Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone as First Line Treatment in Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04288765	Intervention
544	NCT03792620	Grupo de Estudos Multicentricos em Onco-Hematologia. 19.Nov.2018. WHO ICTRP: <i>A Conceptual Study of Daratumumab Intensified Treatment to Eligible Multiple Myeloma New Patients- Cyclophosphamide, Thalidomide, Dexamethasone and Daratumumab Induction, Follow by Daratumumab Consolidation and Maintenance.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03792620	Intervention
545	NCT04151667	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. 01.Nov.2019. WHO ICTRP: <i>Phase II Study of Daratumumab Based Response Adapted Therapy for Older Adults With Newly Diagnosed Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04151667	Intervention
546	NCT04661137	Hackensack Meridian Health. 03.Dez.2020. WHO ICTRP: <i>A Phase 2B Study of Selinexor (KPT-330), in Combination With Carfilzomib, Daratumumab or Pomalidomide in Patients With Multiple Myeloma Relapsing on Current Therapy.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04661137	Patientenpopulation
547	NCT04700176	Hackensack Meridian Health. 04.Jan.2021. WHO ICTRP: <i>A Multi-Center Phase 2 Study of Daratumumab With Pomalidomide and Dexamethasone in Combination With All-Transretinoic Acid in Patients With Multiple Myeloma Previously Exposed to Daratumumab-Based Regimens.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04700176	Intervention
548	EUCTR2020-004349-35-DK	Hæmatologisk Afsnit Medicinsk Afdeling Klinisk Forskningsenhed, Sygehus Lillebælt, Vejle Sygehus. 16.Feb.2021. WHO ICTRP: <i>Melphalan flufenamide (melflufen) and Dexamethasone re-induction in Daratumumab-refractory Multiple Myeloma as an Adjunct to Continued Daratumumab (MERMAID) - MERMAID.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004349-35	Intervention
549	JPRN-jRCT2051210043	Hayakawa Jin. 01.Jul.2021. WHO ICTRP: <i>A PHASE 3, TWO-STAGE, 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) (EXCALIBER-RRMM).</i> https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2051210043	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
550	EUCTR2021-001990-22-GR	Hellenic Society of Haematology (HSH). 22.Jun.2021. WHO ICTRP: <i>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 - The " EUMELEIA " Study.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001990-22	Patientenpopulation
551	EUCTR2021-006792-42-GR	Hellenic Society of Hematology (EAE). 04.Feb.2022. WHO ICTRP: <i>A phase 1/2, dose and schedule evaluation study to investigate the safety and clinical activity of Belantamab Mafodotin administered in combination with Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma transplant ineligible.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006792-42	Intervention
552	NCT05581875	Hellenic Society of Hematology. 05.Okt.2022. WHO ICTRP: <i>A Phase 1/2, Dose and Schedule Evaluation Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of Belantamab Mafodotin Administered in Combination With Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With One Line of Therapy Who Are Lenalidomide Refractory.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT05581875	Patientenpopulation
553	NCT03450057	Hellenic Society of Hematology. 13.Feb.2018. WHO ICTRP: <i>Efficacy of Daratumumab in Patients With Relapsed/Refractory Myeloma With Renal Impairment.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03450057	Patientenpopulation
554	NCT03746652	Hellenic Society of Hematology. 13.Nov.2018. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03746652	Intervention
555	EUCTR2017-003950-18-IT	HELLENIC SOCIETY OF HEMATOLOGY. 17.Jun.2021. WHO ICTRP: <i>Efficacy of Daratumumab in Patients with Relapsed/Refractory Myeloma with Renal Impairment - The DARE study.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003950-18	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
556	NCT03475628	Hellenic Society of Hematology. 22.Feb.2018. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03475628	Patientenpopulation
557	EUCTR2018-002282-19-GR	Hellenic Society of Hematology. 28.Aug.2018. WHO ICTRP: <i>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. - DARIA.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002282-19	Intervention
558	EUCTR2017-003951-44-GR	Hellenic Society of Hematology. 28.Nov.2017. WHO ICTRP: <i>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 - The REBUILD study.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003951-44	Patientenpopulation
559	EUCTR2017-003950-18-GR	Hellenic Society of Hematology. 28.Nov.2017. WHO ICTRP: <i>Efficacy of Daratumumab in Patients with Relapsed/Refractory Myeloma with Renal Impairment - The DARE study.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003950-18	Patientenpopulation
560	EUCTR2021-005856-12-FI	Helsinki University Central Hospital. 16.Nov.2021. WHO ICTRP: <i>Monoclonal gammopathies of renal significance (MGRS) in Finland.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005856-12	Patientenpopulation
561	ChiCTR2100052302	Hematology Center of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University. 24.Okt.2021. WHO ICTRP: <i>A multi-center, prospective, randomized controlled trial of the efficacy of Marphalan combined with Daratumomab as a pretreatment regimen for autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of high-risk multiple myeloma.</i> http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=134053	Intervention
562	NCT04814615	Hoag Memorial Hospital Presbyterian. 22.Mrz.2021. WHO ICTRP: <i>A Diagnostic Study of CD38-Targeted ImmunoPET of Myeloma: Phase 2 Trial of Clinical Applications.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04814615	Studiendesign

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
563	NCT02431208	Hoffmann-La Roche. 27.Apr.2015. WHO ICTRP: <i>A Phase Ib Study of the Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Alone or in Combination With an Immunomodulatory Drug and/or Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma (Relapsed/Refractory and Post-Autologous Stem Cell Transplantation).</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT02431208	Patientenpopulation
564	NCT03068351	Hoffmann-La Roche. 27.Feb.2017. WHO ICTRP: <i>Open-label, Multicenter, Dose-escalation/Expansion Phase Ib Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Activity of BET Inhibitor RO6870810, Given as Mono- and Combination Therapy to Patients With Advanced Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03068351	Patientenpopulation
565	EUCTR2016-002600-90-NL	HOVON Foundation. 01.Mrz.2017. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002600-90	Intervention
566	EUCTR2016-002600-90-BE	HOVON Foundation. 21.Sep.2017. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002600-90	Intervention
567	ChiCTR2200056786	Huazhong University of Science & Technology Tongji Medical College Tongji Hospital. 17.Feb.2022. WHO ICTRP: <i>An open-label, one-arm, real-world study of selinexor with daratumumab and low-dose dexamethasone in patients with systemic light-chain amyloidosis.</i> http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=153321	Patientenpopulation
568	NCT03837509	Incyte Corporation. 07.Feb.2019. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03837509	Patientenpopulation
569	EUCTR2018-004076-35-ES	Incyte Corporation. 11.Jun.2019. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004076-35	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
570	JPRN-jRCTs031190045	Inokuchi Koiti. 26.Jun.2019. WHO ICTRP: <i>Effect of Daratumumab on Extramedullary Disease (EMD) in Patients with Refractory/Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031190045	Patientenpopulation
571	ChiCTR2200067033	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College. 23.Dez.2022. WHO ICTRP: <i>The outcome comparison of immune tolerance induction therapy using SCT800 combined with Daratumumab or SCT800 alone in hemophilia A adolescents and adults with high titer inhibitor:a randomized controlled trial.</i> https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=187965	Patientenpopulation
572	EUCTR2014-004781-15-NL	Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). 16.Mrz.2015. WHO ICTRP: <i>Study of Daratumumab in Combination with Bortezomib (VELCADE), Thalidomide, and Dexamethasone (VTD) in the First Line Treatment of Transplant Eligible Subjects with Newly Diagnosed Multiple Myeloma - CASSIOPEIA.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004781-15	Patientenpopulation
573	NCT02541383	Intergroupe Francophone du Myelome. 24.Jun.2015. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT02541383	Patientenpopulation
574	NCT03289299	International Myeloma Foundation. 18.Sep.2017. WHO ICTRP: <i>Aggressive Smoldering Curative Approach Evaluating Novel Therapies (ASCENT): A Phase 2 Trial of Induction, Consolidation, and Maintenance in Subjects With High Risk Smoldering Multiple Myeloma (SMM).</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03289299	Intervention
575	NCT02970747	iOMEDICO AG. 10.Nov.2016. WHO ICTRP: <i>A Non-interventional Study of Carfilzomib (Kyprolis®) in Combination With Lenalidomide (Revlimid®) and Dexamethasone or Carfilzomib in Combination With Dexamethasone Alone or Carfilzomib in Combination With Daratumumab (Darzalex®) and Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Therapy.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02970747	Patientenpopulation
576	NCT05284591	iOMEDICO AG. 17.Feb.2022. WHO ICTRP: <i>Prospective, Multicenter, Non-interventional Study to Evaluate Patient and Healthcare Provider Satisfaction of Daratumumab Use in the Treatment of First-line Daratumumab, Lenalidomide, Dexamethasone (DRd) Multiple Myeloma Patients as Per Routine Clinical Practice in Germany Depending on Application Route (sc or iv).</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05284591	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
577	NCT04895917	IRCCS Policlinico S. Matteo. 10.Mai.2021. WHO ICTRP: <i>A Multi-center Open Label Phase II Study of Daratumumab and Pomalidomide in Previously Treated Patients With AL Amyloidosis.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04895917	Patientenpopulation
578	JPRN-jRCT2011210001	Ishibashi Hideyasu. 13.Apr.2021. WHO ICTRP: <i>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 - DREAMM 7.</i> https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2011210001	Patientenpopulation
579	NCT03829371	Italy University of Turin. 22.Jan.2019. WHO ICTRP: <i>A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN LABEL STUDY COMPARING TWO STANDARD TREATMENTS, BORTEZOMIB-MELPHALAN-PREDNISONE (VMP) WITH OR WITHOUT DARATUMUMAB (Dara-VMP) VS LENALIDOMIDE-DEXAMETHASONE (Rd) WITH OR WITHOUT DARATUMUMAB (Dara-Rd) IN AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION (ASCT) INELIGIBLE COMMUNITY POPULATION AFFECTED BY MULTIPLE MYELOMA (MM).</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03829371	Studienstatus
580	ISRCTN12220131	Janssen (Netherlands). 09.Feb.2023. WHO ICTRP: <i>A Phase III randomized study comparing talquetamab in combination with daratumumab (SC) and pomalidomide (Tal-DP) or talquetamab (SC) in combination with daratumumab SC (Tal-D) versus daratumumab SC, pomalidomide and dexamethasone (DPd), in participants with relapsed or refractory multiple myeloma who have received at least one prior line of therapy.</i> https://www.isrctn.com/ISRCTN12220131	Patientenpopulation
581	NCT03242889	Janssen Pharmaceutical K.K.. 04.Aug.2017. WHO ICTRP: <i>A Phase I Study of Subcutaneous Delivery of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03242889	Patientenpopulation
582	JPRN-jRCT2080223609	Janssen Pharmaceutical K.K.. 07.Aug.2017. WHO ICTRP: <i>A Phase I Study of Subcutaneous Delivery of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223609	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
583	JPRN-UMIN000031220	Janssen Pharmaceutical K.K.. 09.Feb.2018. WHO ICTRP: <i>DARZALEX intravenous drip infusion 100 mg, 400 mg Special Drug Use Results Survey (Recurrent or refractory multiple myeloma) - DARZALEX intravenous drip infusion 100 mg, 400 mg Special Drug Use Results Survey (Recurrent or refractory multiple myeloma).</i> https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000035652	Patientenpopulation
584	NCT02497378	Janssen Pharmaceutical K.K.. 10.Jul.2015. WHO ICTRP: <i>A Phase 1b Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Combination With Bortezomib and Dexamethasone (D-Vd) in Japanese Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM).</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT02497378	Patientenpopulation
585	NCT02116569	Janssen Pharmaceutical K.K.. 15.Apr.2014. WHO ICTRP: <i>A Phase I Study of JNJ-54761414 (Daratumumab) in Japanese Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT02116569	Patientenpopulation
586	JPRN-jRCT2080223569	Janssen Pharmaceutical K.K.. 23.Jun.2017. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223569	Patientenpopulation
587	NCT02918331	Janssen Pharmaceutical K.K.. 27.Sep.2016. WHO ICTRP: <i>A Phase 1b Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone (DRd) in Japanese Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High-dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT02918331	Intervention
588	NCT02874742	Janssen Research & Development LLC. 01.Aug.2016. WHO ICTRP: <i>Phase 2, Randomized, Open-Label Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (D-RVd) Versus Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVd) in Subjects With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Eligible for High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT02874742	Patientenpopulation
589	NCT02136134	Janssen Research & Development LLC. 01.Mai.2014. WHO ICTRP: <i>Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02136134	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
590	NCT03901963	Janssen Research & Development LLC. 02.Apr.2019. WHO ICTRP: <i>A Randomized Study of Daratumumab Plus Lenalidomide Versus Lenalidomide Alone as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Minimal Residual Disease Positive After Frontline Autologous Stem Cell Transplant.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03901963	Intervention
591	NCT03011034	Janssen Research & Development LLC. 04.Jan.2017. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03011034	Patientenpopulation
592	NCT02519452	Janssen Research & Development LLC. 06.Aug.2015. WHO ICTRP: <i>An Open-label, Multicenter, Dose Escalation Phase 1b Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of Subcutaneous Delivery of Daratumumab With the Addition of Recombinant Human Hyaluronidase (rHuPH20) for the Treatment of Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT02519452	Patientenpopulation
593	NCT01615029	Janssen Research & Development LLC. 06.Jun.2012. WHO ICTRP: <i>An Open Label, International, Multicenter, Dose Escalating Phase I/II Trial Investigating the Safety of Daratumumab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01615029	Patientenpopulation
594	NCT02927925	Janssen Research & Development LLC. 06.Okt.2016. WHO ICTRP: <i>An Open Label, Phase 2 Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Natural Killer/T-Cell Lymphoma, Nasal Type.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT02927925	Patientenpopulation
595	NCT02413489	Janssen Research & Development LLC. 07.Apr.2015. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT02413489	Patientenpopulation
596	NCT04264884	Janssen Research & Development LLC. 07.Feb.2020. WHO ICTRP: <i>Daratumumab Subcutaneous Pre-approval Access Study.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04264884	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
597	NCT03277105	Janssen Research & Development LLC. 07.Sep.2017. WHO ICTRP: <i>A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous vs. Intravenous Administration of Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03277105	Patientenpopulation
598	NCT04121260	Janssen Research & Development LLC. 08.Okt.2019. WHO ICTRP: <i>A Phase 1, Open-label, Multicenter Study of Subcutaneous Delivery of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Chinese Subjects With Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04121260	Intervention
599	NCT03023423	Janssen Research & Development LLC. 09.Dez.2016. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03023423	Patientenpopulation
600	NCT02316106	Janssen Research & Development LLC. 10.Dez.2014. WHO ICTRP: <i>A Randomized Phase 2 Trial to Evaluate Three Daratumumab Dose Schedules in Smoldering Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02316106	Patientenpopulation
601	NCT05050097	Janssen Research & Development LLC. 10.Sep.2021. WHO ICTRP: <i>A Multi-arm Phase 1b Study of Talquetamab With Other Anticancer Therapies in Participants With Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05050097	Intervention
602	NCT02252172	Janssen Research & Development LLC. 11.Aug.2014. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02252172	Intervention
603	NCT05250973	Janssen Research & Development LLC. 11.Feb.2022. WHO ICTRP: <i>A Phase 2, Multicohort Study of Daratumumab-Based Therapies in Participants With Amyloid Light Chain (AL) Amyloidosis.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05250973	Patientenpopulation
604	NCT03871829	Janssen Research & Development LLC. 11.Mrz.2019. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03871829	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
605	NCT03320707	Janssen Research & Development LLC. 11.Okt.2017. WHO ICTRP: <i>A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Single Ascending Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Healthy Participants.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03320707	Patientenpopulation
606	NCT04586426	Janssen Research & Development LLC. 12.Okt.2020. WHO ICTRP: <i>A Phase 1b/2 Dose Escalation and Expansion Study of the Combination of the Bispecific T Cell Redirection Antibodies Talquetamab and Teclistamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04586426	Patientenpopulation
607	NCT03357952	Janssen Research & Development LLC. 13.Nov.2017. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03357952	Patientenpopulation
608	NCT00574288	Janssen Research & Development LLC. 14.Dez.2007. WHO ICTRP: <i>Daratumumab (HuMax®-CD38) Safety Study in Multiple Myeloma - Open Label, Dose-escalation Followed by Open Label, Single-arm Study.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT00574288	Patientenpopulation
609	NCT02477891	Janssen Research & Development LLC. 15.Jun.2015. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT02477891	Patientenpopulation
610	NCT03652064	Janssen Research & Development LLC. 17.Aug.2018. WHO ICTRP: <i>A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, VELCADE (Bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) With VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in Subjects With Untreated Multiple Myeloma and for Whom Hematopoietic Stem Cell Transplant is Not Planned as Initial Therapy.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03652064	Intervention
611	NCT04133636	Janssen Research & Development LLC. 18.Okt.2019. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04133636	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
612	NCT03384654	Janssen Research & Development LLC. 20.Dez.2017. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03384654	Patientenpopulation
613	NCT04722146	Janssen Research & Development LLC. 20.Jan.2021. WHO ICTRP: <i>A Multi-arm Phase 1b Study of Teclistamab With Other Anticancer Therapies in Participants With Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04722146	Intervention
614	NCT03412565	Janssen Research & Development LLC. 22.Jan.2018. WHO ICTRP: <i>A Multicenter Phase 2 Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination With Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03412565	Studiendesign
615	NCT01985126	Janssen Research & Development LLC. 22.Jul.2013. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT01985126	Patientenpopulation
616	NCT05455320	Janssen Research & Development LLC. 22.Jun.2022. WHO ICTRP: <i>A Phase 3 Randomized Study Comparing Talquetamab SC in Combination With Daratumumab SC and Pomalidomide (Tal-DP) or Talquetamab SC in Combination With Daratumumab SC (Tal-D) Versus Daratumumab SC, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd), in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least 1 Prior Line of Therapy.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05455320	Patientenpopulation
617	NCT05438043	Janssen Research & Development LLC. 24.Jun.2022. WHO ICTRP: <i>A Phase 3b, Multicenter, Open-label, Daratumumab Long-term Extension Study.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05438043	Intervention
618	NCT01998971	Janssen Research & Development LLC. 25.Nov.2013. WHO ICTRP: <i>An Open-Label, Multicenter, Phase 1b Study of JNJ-54767414 (HuMax CD38) (Anti-CD38 Monoclonal Antibody) in Combination With Backbone Regimens for the Treatment of Subjects With Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01998971	Studiendesign

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
619	NCT02076009	Janssen Research & Development LLC. 27.Feb.2014. WHO ICTRP: <i>Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02076009	Patientenpopulation
620	NCT03234972	Janssen Research & Development LLC. 27.Jul.2017. WHO ICTRP: <i>A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study to Compare Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Chinese Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03234972	Patientenpopulation
621	NCT03201965	Janssen Research & Development LLC. 27.Jun.2017. WHO ICTRP: <i>A Randomized Phase 3 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 AL Amyloidosis.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03201965	Patientenpopulation
622	NCT04181827	Janssen Research & Development LLC. 27.Nov.2019. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04181827	Patientenpopulation
623	NCT02852837	Janssen Research & Development LLC. 29.Jul.2016. WHO ICTRP: <i>A Phase 1, Open-label, Dose Escalation Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Chinese Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Failed at Least 2 Prior Lines of Systemic Therapy.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT02852837	Patientenpopulation
624	NCT03301220	Janssen Research & Development LLC. 29.Sep.2017. WHO ICTRP: <i>A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Subjects With High-Risk Smoldering Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03301220	Patientenpopulation
625	NCT02951819	Janssen Scientific Affairs LLC. 31.Okt.2016. WHO ICTRP: <i>Daratumumab Plus Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (Dara-CyBorD) in Previously Untreated and Relapsed Subjects With Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT02951819	Patientenpopulation
626	EUCTR2016-001205-16-BE	Janssen-Cilag International N.V.. 01.Sep.2017. WHO ICTRP: <i>A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Subjects with High-risk Smoldering Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001205-16	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
627	EUCTR2017-002611-34-BE	Janssen-Cilag International N.V.. 04.Aug.2017. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002611-34	Patientenpopulation
628	EUCTR2014-002273-11-DE	Janssen-Cilag International N.V.. 04.Mai.2015. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002273-11	Intervention
629	EUCTR2017-003377-34-DE	Janssen-Cilag International N.V.. 06.Feb.2018. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003377-34	Patientenpopulation
630	EUCTR2014-002273-11-SE	Janssen-Cilag International N.V.. 12.Feb.2015. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002273-11	Intervention
631	EUCTR2017-003377-34-BE	Janssen-Cilag International N.V.. 14.Feb.2018. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003377-34	Patientenpopulation
632	EUCTR2021-002639-48-DE	Janssen-Cilag International N.V.. 15.Dez.2021. WHO ICTRP: <i>A Phase 2, Multicohort Study of Daratumumab-Based Therapies in Participants with Amyloid Light Chain (AL) Amyloidosis - Aquarius.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002639-48	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
633	EUCTR2011-005709-62-NL	Janssen-Cilag International N.V.. 16.Feb.2012. WHO ICTRP: <i>An Open label, International, Multicenter, Dose Escalating Phase I/2 Trial Investigating the Safety of Daratumumab in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma - Daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in relapsed and relapsed-refractory.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005709-62	Patientenpopulation
634	EUCTR2011-005692-16-NL	Janssen-Cilag International N.V.. 16.Feb.2012. WHO ICTRP: <i>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 - Daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005692-16	Patientenpopulation
635	EUCTR2007-003783-22-DK	Janssen-Cilag International N.V.. 17.Aug.2007. WHO ICTRP: <i>Daratumumab (HuMax-CD38) safety study in multiple myeloma – Open label, dose-escalation followed by open label, single-arm study - Daratumumab (HuMax-CD38) safety study in multiple myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003783-22	Studiendesign
636	EUCTR2017-000206-38-SE	Janssen-Cilag International N.V.. 17.Aug.2017. WHO ICTRP: <i>A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous vs. Intravenous Administration of Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000206-38	Patientenpopulation
637	EUCTR2014-002273-11-GB	Janssen-Cilag International N.V.. 17.Feb.2015. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002273-11	Intervention
638	EUCTR2018-001545-13-ES	Janssen-Cilag International N.V.. 17.Sep.2018. WHO ICTRP: <i>A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, VELCADE (bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) with VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in Subjects with Untreated Multiple Myeloma and for Whom Hematopoietic Stem Cell Transplant is Not Planned as Initial Therapy.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001545-13	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
639	EUCTR2014-000255-85-DE	Janssen-Cilag International N.V.. 23.Mai.2014. WHO ICTRP: <i>Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000255-85	Patientenpopulation
640	EUCTR2017-003377-34-FR	Janssen-Cilag International N.V.. 27.Feb.2018. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003377-34	Patientenpopulation
641	EUCTR2021-002639-48-ES	Janssen-Cilag International N.V.. 28.Dez.2021. WHO ICTRP: <i>A Phase 2, Multicohort Study of Daratumumab-Based Therapies in Participants with Amyloid Light Chain (AL) Amyloidosis - Aquarius.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002639-48	Patientenpopulation
642	EUCTR2016-001737-27-NL	Janssen-Cilag International N.V.. 29.Nov.2017. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001737-27	Patientenpopulation
643	EUCTR2016-003328-22-BE	Janssen-Cilag International NV. 06.Dez.2016. WHO ICTRP: <i>A Phase 2 Proof-of-Concept Study to Separately Evaluate the Activity of Talacetuzumab (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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003328-22	Intervention
644	EUCTR2021-000202-22-DE	Janssen-Cilag International NV. 09.Jun.2022. WHO ICTRP: <i>A Phase 3 Randomized Study Comparing Talquetamab SC in Combination With Daratumumab SC and Pomalidomide (Tal-DP) or Talquetamab SC in Combination With Daratumumab SC (Tal-D) Versus Daratumumab SC, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd), in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma who Have Received at Least 1 Prior Line of Therapy - MonumenTAL-3.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000202-22	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
645	EUCTR2016-002579-83-ES	Janssen-Cilag International NV. 11.Nov.2016. WHO ICTRP: <i>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 - CALLISTO.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002579-83	Patientenpopulation
646	EUCTR2019-001413-16-GB	Janssen-Cilag International NV. 11.Nov.2019. WHO ICTRP: <i>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 - CARTITUDE-4.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001413-16	Patientenpopulation
647	EUCTR2019-000330-19-NL	Janssen-Cilag International NV. 13.Aug.2019. WHO ICTRP: <i>A Phase 1b Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination with Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Subjects with Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000330-19	Intervention
648	EUCTR2020-004742-11-DE	Janssen-Cilag International NV. 16.Aug.2021. WHO ICTRP: <i>A Phase 3 Randomized Study Comparing Teclistamab in Combination with Daratumumab SC (Tec-Dara) versus Daratumumab SC, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) or Daratumumab SC, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma - MajesTEC-3.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004742-11	Patientenpopulation
649	EUCTR2020-004742-11-ES	Janssen-Cilag International NV. 23.Aug.2021. WHO ICTRP: <i>A Phase 3 Randomized Study Comparing Teclistamab in Combination with Daratumumab SC (Tec-Dara) versus Daratumumab SC, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) or Daratumumab SC, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma - MajesTEC-3.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004742-11	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
650	EUCTR2022-000909-28-NL	Janssen-Cilag International NV. 23.Jul.2022. WHO ICTRP: <i>A Phase 3 Randomized Study Comparing Teclistamab in Combination with Daratumumab SC and Lenalidomide (Tec-DR) and Talquetamab in Combination with Daratumumab SC and Lenalidomide (Tal-DR) versus Daratumumab SC, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) in Participants with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who are Either Ineligible or not Intended for Autologous Stem Cell Transplant as Initial Therapy - MajesTEC-7.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000909-28	Intervention
651	EUCTR2019-000330-19-ES	Janssen-Cilag International NV. 26.Jul.2019. WHO ICTRP: <i>A Phase 1b Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination with Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Subjects with Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000330-19	Intervention
652	ISRCTN72661732	Janssen-Cilag International NV. 27.Jan.2023. WHO ICTRP: <i>A phase III randomized study comparing teclistamab in combination with daratumumab SC and lenalidomide (Tec-DR) versus daratumumab SC, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) in participants with newly diagnosed multiple myeloma who are either ineligible or not intended for autologous stem cell transplant as initial therapy.</i> https://www.isrctn.com/ISRCTN72661732	Intervention
653	NCT03447808	Jennifer Woyach. 21.Feb.2018. WHO ICTRP: <i>Daratumumab and Ibrutinib for Symptomatic, Treatment-Naive CLL: A Phase 1b Proof-of-Concept Study.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03447808	Intervention
654	NCT03768960	Johnson & Johnson Private Limited. 29.Nov.2018. WHO ICTRP: <i>A Prospective, Single-Arm, Multicenter, Pragmatic Phase-IV Trial Investigating Safety and Effectiveness of DARZALEX (Daratumumab) In Indian Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma, Whose Prior Therapy Included a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03768960	Patientenpopulation
655	CTRI/2019/06/019546	Johnson and Johnson Private Limited. 06.Jun.2019. WHO ICTRP: <i>A Prospective, Single-Arm, Multicenter, Pragmatic Phase-IV Trial Investigating Safety and Effectiveness of DARZALEX (Daratumumab) In Indian Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma, Whose Prior Therapy Included a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent.</i> http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=32562	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
656	NCT02343042	Karyopharm Therapeutics Inc. 13.Jan.2015. WHO ICTRP: <i>A Phase 1b/2 Study of Selinexor (KPT-330) in Combination With Backbone Treatments for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Newly Diagnosed Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02343042	Intervention
657	EUCTR2016-003094-18-DE	Karyopharm Therapeutics Inc.. 22.Dez.2016. WHO ICTRP: <i>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 - STORM.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003094-18	Patientenpopulation
658	JPRN-jRCT2021220036	Kawai Norisuke. 26.Dez.2022. WHO ICTRP: <i>MAGNETISMM-6: AN OPEN-LABEL, 2-ARM, MULTICENTER, RANDOMIZED PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ELRANATAMAB (PF-06863135) + DARATUMUMAB + LENALIDOMIDE VERSUS DARATUMUMAB + LENALIDOMIDE + DEXAMETHASONE IN TRANSPLANT-INELIGIBLE PARTICIPANTS WITH NEWLY-DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA - MagnetisMM-6.</i> https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2021220036	Intervention
659	JPRN-jRCTs071210074	Kikushige Yoshikane. 05.Okt.2021. WHO ICTRP: <i>Efficacy and safety of response-adapted continuous daratumumab plus lenalidomide-dexamethasone therapy in combination with autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma - JSCT MM20.</i> https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs071210074	Intervention
660	JPRN-jRCTs071210084	Kikushige Yoshikane. 26.Okt.2021. WHO ICTRP: <i>A multicenter phase II study to evaluate the efficacy and safety of fixed-duration sequential treatment combined with novel agents and autologous stem cell transplantation for newly diagnosed elderly multiple myeloma. -JSCT EMM21-</i> https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs071210084	Intervention
661	CTRI/2023/07/054825	Lady Tata Memorial Trust. 06.Jul.2023. WHO ICTRP: <i>Daratumumab for Minimal Residual Disease Eradication in T-Acute Lymphoblastic Leukemia – A Phase 2 Study - NIL.</i> http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=86583	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
662	NCT04052880	Larysa Sanchez. 02.Aug.2019. WHO ICTRP: <i>A Phase 2 Study of Subcutaneous Daratumumab in Combination With Dose-Attenuated Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Elderly Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04052880	Intervention
663	NCT02626481	Lille University Hospital. 16.Nov.2015. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT02626481	Patientenpopulation
664	NCT03993912	Lille University Hospital. 27.Mai.2019. WHO ICTRP: <i>A Phase III Study Comparing Lenalidomide and Subcutaneous Daratumumab (R-Dara SC) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Frail Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High Dose Therapy.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03993912	Intervention
665	NCT05572229	Lille University Hospital. 27.Sep.2022. WHO ICTRP: <i>A Phase 2 Study of Teclistamab in Combination With Daratumumab or Lenalidomide in Elderly Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT05572229	Intervention
666	NCT02816476	Limoges University Hospital. 22.Jun.2016. WHO ICTRP: <i>A Multicentre Open Label Phase II Study of Daratumumab in AL Amyloidosis Patients Not in VGPR or Better.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT02816476	Patientenpopulation
667	NCT03177460	M.D. Anderson Cancer Center. 01.Jun.2017. WHO ICTRP: <i>A Pilot Presurgical Study of Daratumumab (CD38 Antagonist) or JNJ-40346527 in Men With High-Risk Localized Prostate Cancer Followed by Radical Prostatectomy.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03177460	Patientenpopulation
668	NCT03283917	M.D. Anderson Cancer Center. 13.Sep.2017. WHO ICTRP: <i>A Safety Study of Daratumumab, Ixazomib, and Dexamethasone in AL Amyloidosis.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03283917	Patientenpopulation
669	NCT03622775	M.D. Anderson Cancer Center. 16.Jul.2018. WHO ICTRP: <i>Daratumumab-Based Maintenance in Patients With Relapsed Multiple Myeloma After Salvage Autologous Stem Cell Transplantation.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03622775	Patientenpopulation
670	NCT03473730	M.D. Anderson Cancer Center. 16.Mrz.2018. WHO ICTRP: <i>A Pilot Study of Daratumumab (CD38 Antagonist) in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma or Muscle Invasive Bladder Cancer.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03473730	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
671	NCT03067571	M.D. Anderson Cancer Center. 24.Feb.2017. WHO ICTRP: <i>An Open-Label, Phase 2 Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With Relapsed/Refractory Acute Myelogenous Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03067571	Patientenpopulation
672	NCT03035357	M.D. Anderson Cancer Center. 26.Jan.2017. WHO ICTRP: <i>A Pilot Presurgical Study of Daratumumab (CD38 Antagonist) in Men With High-Risk Localized Prostate Cancer Followed by Radical Prostatectomy.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03035357	Patientenpopulation
673	NCT03207542	M.D. Anderson Cancer Center. 30.Jun.2017. WHO ICTRP: <i>An Open-label Phase 2 Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With Relapsed/Refractory B-cell or T-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL).</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03207542	Patientenpopulation
674	NCT03763162	M.D. Anderson Cancer Center. 30.Nov.2018. WHO ICTRP: <i>A Phase 2 Study of Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DvD), Followed by Daratumumab, Ixazomib, and Dexamethasone (DIId) for Relapsed and/or Refractory Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03763162	Patientenpopulation
675	JPRN-jRCTs031200320	MARUYAMA Dai. 21.Jan.2021. WHO ICTRP: <i>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 - B-DASH study.</i> https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031200320	Intervention
676	NCT05898646	Mayo Clinic. 02.Jun.2023. WHO ICTRP: <i>Phase II Study Evaluating Maintenance in Light Chain Amyloidosis (EMILIA).</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05898646	Patientenpopulation
677	NCT03477539	Mayo Clinic. 02.Mrz.2018. WHO ICTRP: <i>Phase II Trial of Daratumumab for Transplant-Eligible Multiple Myeloma Patients.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03477539	Patientenpopulation
678	NCT05497804	Mayo Clinic. 03.Aug.2022. WHO ICTRP: <i>REsponse Adapted Combination Therapy Approaches for High-Risk Multiple Myeloma (REACH).</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT05497804	Intervention
679	NCT01415882	Mayo Clinic. 05.Aug.2011. WHO ICTRP: <i>Phase 2 Trial of Ixazomib Combinations in Patients With Relapsed Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT01415882	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
680	NCT03012880	Mayo Clinic. 05.Jan.2017. WHO ICTRP: <i>Phase 2 Trial of Ixazomib, Lenalidomide, Dexamethasone, and Daratumumab in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03012880	Intervention
681	NCT05654506	Mayo Clinic. 08.Dez.2022. WHO ICTRP: <i>A Multi-center Open-label Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab SC in Treatment of Patients With Proliferative Glomerulonephritis With Monoclonal Immunoglobulin Deposits (PGNMID).</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05654506	Patientenpopulation
682	NCT03432741	Mayo Clinic. 08.Feb.2018. WHO ICTRP: <i>Pilot Safety and Feasibility Study of an In Vivo Sensitivity Screen Using a Direct Tumor Microinjection Technique and FDG-PET.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03432741	Patientenpopulation
683	NCT04892264	Mayo Clinic. 12.Mai.2021. WHO ICTRP: <i>Randomized Phase 1 / 2 Trial of Belantamab Mafodotin, Lenalidomide, and Daratumumab in Relapsed or Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04892264	Intervention
684	NCT04230304	Mayo Clinic. 13.Jan.2020. WHO ICTRP: <i>A Phase II Study of Daratumumab and Ibrutinib for Relapsed / Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (DIRECT).</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04230304	Patientenpopulation
685	NCT05392946	Mayo Clinic. 19.Mai.2022. WHO ICTRP: <i>Phase 1/2 Trial of Iberdomide in Combination With Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (IDEAL).</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT05392946	Intervention
686	NCT04868838	Mayo Clinic. 20.Apr.2021. WHO ICTRP: <i>A Phase 2 Open-label Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Treatment of Patients With Active Lupus Nephritis.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04868838	Patientenpopulation
687	NCT04176718	MD Andrew Yee. 22.Nov.2019. WHO ICTRP: <i>A Phase II Study of Daratumumab With Weekly Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04176718	Patientenpopulation
688	NCT04070378	MD Marc L Gordon. 22.Aug.2019. WHO ICTRP: <i>An Open-Label, Pilot Study of Daratumumab SC in Patients With Mild to Moderate Alzheimer's Disease.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04070378	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
689	NCT04775550	MD Omar Nadeem. 25.Feb.2021. WHO ICTRP: <i>B- PRISM (Precision Intervention Smoldering Myeloma): A Phase II Trial of Combination of Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone in High- Risk Smoldering Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04775550	Intervention
690	NCT05451771	MD Rajshekhar Chakraborty. 06.Jul.2022. WHO ICTRP: <i>An Open-label Phase I/II Trial of Venetoclax-Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory t(11;14) Systemic Light-Chain Amyloidosis.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT05451771	Patientenpopulation
691	NCT05486481	MD Sandy Wong. 01.Aug.2022. WHO ICTRP: <i>A Multicenter Phase 1/2 Study of Venetoclax / Daratumumab / Dexamethasone for Previously Treated Systemic Light-Chain Amyloidosis Patients With Translocation (11;14) (ALTITUDE STUDY).</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT05486481	Patientenpopulation
692	EUCTR2020-000382-16-DE	Medical Center - University of Freiburg. 04.Nov.2020. WHO ICTRP: <i>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 - Dara-H-VERUMM.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000382-16	Patientenpopulation
693	EUCTR2020-003092-18-AT	Medical University Innsbruck. 30.Mrz.2021. WHO ICTRP: <i>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) - TIKTAC-trial.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003092-18	Intervention
694	NCT03556332	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 01.Jun.2018. WHO ICTRP: <i>Phase 2 Trial of Intensive Chemo-immunotherapy With Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone and Daratumumab for Relapsed/Refractory Myeloma in the Context of Salvage Autologous Hematopoietic Cell Transplantation.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03556332	Patientenpopulation
695	NCT04467281	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 02.Jul.2020. WHO ICTRP: <i>A Diagnostic Study of CD38-Targeted ImmunoPET of Myeloma: Phase 2 Trial of Clinical Applications.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04467281	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
696	NCT03665155	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 06.Sep.2018. WHO ICTRP: <i>First-in- Human Imaging of Multiple Myeloma Using 89Zr-DFO-daratumumab, a CD38-targeting Monoclonal Antibody.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03665155	Intervention
697	NCT03290950	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 20.Sep.2017. WHO ICTRP: <i>Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Newly-Diagnosed Multiple Myeloma: A Clinical and Correlative Phase II Study.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03290950	Intervention
698	EUCTR2019-001645-41-SE	Memorial Sloan Kettering Cancer center. 24.Jan.2020. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001645-41	Intervention
699	NCT05139225	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 28.Okt.2021. WHO ICTRP: <i>A Phase Ib Study Of The Combination Of CD47 Blockade With SIRP-Alpha FC Fusion Proteins (TTI-622) And Daratumumab Hyaluronidase-fihj For Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT05139225	Patientenpopulation
700	NCT04497961	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 30.Jul.2020. WHO ICTRP: <i>Daratumumab Versus Lenalidomide Maintenance Therapy for Multiple Myeloma: A Randomized Pilot Study Comparing Patient-Reported Health Related Quality of Life Measures With a Plant Based Nutrition Intervention Sub Study (NUTRIVENTION-4).</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04497961	Intervention
701	NCT03490344	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 30.Mrz.2018. WHO ICTRP: <i>Short Course Daratumumab in Minimal Residual Disease (MRD) Positive Myeloma Patients After Induction Therapy With/Without Consolidative High Dose Chemotherapy/Autologous Stem Cell Support.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03490344	Patientenpopulation
702	NCT03221634	Merck Sharp & Dohme LLC. 17.Jul.2017. WHO ICTRP: <i>A Phase 2 Study of Pembrolizumab in Combination With Daratumumab (Anti CD38) in Participants With Relapsed Refractory Multiple Myeloma (rrMM).</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03221634	Patientenpopulation
703	ACTRN12622001199707	Monash University. 07.Sep.2022. WHO ICTRP: <i>A parallel, non-blinded, multicentre, Bayesian randomised controlled trial to evaluate the effect of real-time feedback of patient reported outcome measures (PROMs) to treating clinicians on event free survival in patients with relapsed multiple myeloma (RMM).</i> https://anzctr.org.au/ACTRN12622001199707.aspx	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
704	NCT03732703	Multiple Myeloma Research Consortium. 29.Okt.2018. WHO ICTRP: <i>Myeloma-Developing Regimens Using Genomics (MyDRUG) (Genomics Guided Multi-arm Trial of Targeted Agents Alone or in Combination With a Backbone Regimen)</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT03732703	Patientenpopulation
705	NCT05749276	Nantes University Hospital. 13.Feb.2023. WHO ICTRP: <i>Multicentric Phase I Study With Escalation of Doses of Daratumumab in Combination With Chemotherapy (Idarubicin and Cytarabine) in Patients of 60 Years Old or More With Adverse Risk Acute Myeloblastic Leukemia (AML) (DARALAM)</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT05749276	Patientenpopulation
706	NCT03606577	Nantes University Hospital. 20.Jul.2018. WHO ICTRP: <i>An Intensive Program With Quadruplet Induction and Consolidation Plus Tandem Autologous Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed High Risk Multiple Myeloma Patients: a Phase II Study of the Intergroupe Francophone du Myélome "IFM 2018-04"</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT03606577	Intervention
707	NCT03701321	National Cancer Institute (NCI). 08.Okt.2018. WHO ICTRP: <i>Phase 1/2 Study of Daratumumab, Bortezomib, Dexamethasone With or Without Venetoclax in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma With Assessment for t(11;14) Status</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT03701321	Patientenpopulation
708	NCT05907759	National Cancer Institute (NCI). 15.Jun.2023. WHO ICTRP: <i>A Phase II Study of Daratumumab for Relapsed/Refractory Primary Effusion Lymphoma</i> . https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05907759	Patientenpopulation
709	NCT04933539	National Cancer Institute (NCI). 18.Jun.2021. WHO ICTRP: <i>A Phase 2 Adaptive Study of Subcutaneous Daratumumab, Once Weekly Carfilzomib, and Dexamethasone (DKd) in Patients With High-Risk Smoldering Multiple Myeloma</i> . https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04933539	Intervention
710	NCT05671757	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 20.Dez.2022. WHO ICTRP: <i>Targeting CD38 With Daratumumab in Primary Antiphospholipid Syndrome: A Phase 1b Dose Escalation Safety Trial (ITN093AI)</i> . https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05671757	Patientenpopulation
711	NCT04827979	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 30.Mrz.2021. WHO ICTRP: <i>A Mechanistically Driven Therapy to Desensitize >98.0% cPRA Patients: Depletion of Plasma Cells With Anti-CD38 and Prevention of B Cell Activation With Costimulation Blockade (ITN090ST)</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT04827979	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
712	NCT04136756	Nektar Therapeutics. 09.Okt.2019. WHO ICTRP: <i>A Phase I, Open-label, Multi-center, Dose Escalation and Dose Expansion Study of NKTR-255 in Relapsed or Refractory Hematological Malignancies.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04136756	Patientenpopulation
713	NCT04972942	New York Medical College. 13.Jul.2021. WHO ICTRP: <i>Phase I Trial of Targeted Immunotherapy With Daratumumab Following Myeloablative TBI-Based Conditioning and AlloHCT in Children, Adolescents and Young Adults With High Risk T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma (ALLO-T-DART).</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04972942	Patientenpopulation
714	ISRCTN81162400	Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust. 01.Jul.2021. WHO ICTRP: <i>Randomised controlled trial of plasma cell depletion for severe Graves' disease.</i> https://www.isrctn.com/ISRCTN81162400	Patientenpopulation
715	NCT05807048	NYU Langone Health. 29.Mrz.2023. WHO ICTRP: <i>A Single-Arm Phase 2 Study of Daratumumab Subcutaneous (SC) in Previously Treated STK11/LKB1 Mutated Non-small Cell Lung Cancer.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT05807048	Patientenpopulation
716	NCT02944565	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 24.Okt.2016. WHO ICTRP: <i>Daratumumab Infusion Acceleration.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT02944565	Intervention
717	JPRN-jRCT2031200392	Okubo Sumiko. 03.Mrz.2021. WHO ICTRP: [M15-654]A Phase 1/2, Multicenter, Dose-Escalation and Expansion Study of Combination Therapy With Venetoclax, Daratumumab and Dexamethasone (With and Without Bortezomib) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031200392	Patientenpopulation
718	JPRN-jRCT2071220010	Okubo Sumiko. 25.Mai.2022. WHO ICTRP: [M20-917] A Phase 1b, Dose Escalation and Expansion Study of Lenzoparlimab with or without Dexamethasone and in Combination with Anti-Myeloma Regimens for the Treatment of Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2071220010	Patientenpopulation
719	NCT03481556	Oncopeptides AB. 06.Mrz.2018. WHO ICTRP: <i>An Open-Label Phase 1/2a Study of the Safety and Efficacy of Melflufen and Dexamethasone in Combination With Either Bortezomib or Daratumumab in Patients With Relapsed or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03481556	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
720	EUCTR2016-000965-21-ES	Oncopeptides AB. 11.Aug.2016. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000965-21	Patientenpopulation
721	EUCTR2016-000965-21-FR	Oncopeptides AB. 21.Mrz.2018. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000965-21	Patientenpopulation
722	EUCTR2017-002120-24-CZ	Oncopeptides AB. 23.Aug.2017. WHO ICTRP: <i>An Open-Label Phase 1/2a Study of the Safety and Efficacy of Melflufen and Dexamethasone in Combination with either Bortezomib or Daratumumab in Patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma - Anchor Trial.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002120-24	Patientenpopulation
723	NCT04649060	Oncopeptides AB. 24.Nov.2020. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04649060	Patientenpopulation
724	EUCTR2017-002120-24-PL	Oncopeptides AB. 25.Mrz.2021. WHO ICTRP: <i>An Open-Label Phase 1/2a Study of the Safety and Efficacy of Melflufen and Dexamethasone in Combination with either Bortezomib or Daratumumab in Patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma - Anchor Trial.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002120-24	Patientenpopulation
725	NCT04513639	Oslo University Hospital. 12.Aug.2020. WHO ICTRP: <i>The Relapse From MRD Negativity as Indication for Treatment (REMNANT) Study.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04513639	Intervention
726	NCT04703621	Ostfold Hospital Trust. 04.Dez.2020. WHO ICTRP: <i>Daratumumab as a Treatment for Adult Immune Thrombocytopenia (The DART Study).</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04703621	Patientenpopulation
727	EUCTR2019-004683-22-DK	Ostfold Hospital Trust. 17.Mai.2022. WHO ICTRP: <i>Daratumumab as a treatment for adult immune thrombocytopenia - The DART-study.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004683-22	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
728	EUCTR2019-004683-22-NO	Ostfold Hospital Trust. 29.Apr.2020. WHO ICTRP: <i>Daratumumab as a treatment for adult immune thrombocytopenia - The DART-study.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004683-22	Patientenpopulation
729	NCT05277493	Peking Union Medical College Hospital. 03.Mrz.2022. WHO ICTRP: <i>A Registry of Chinese AL Amyloidosis Patients Treated With Subcutaneous or Intravenous Daratumumab.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT05277493	Patientenpopulation
730	NCT04474938	Peking Union Medical College Hospital. 14.Jul.2020. WHO ICTRP: <i>Efficacy of Daratumumab Combined With Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Mayo 04 Stage III Light Chain Amyloidosis: a Prospective Phase II Clinical Trial.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04474938	Patientenpopulation
731	ChiCTR2200055491	Peking University People's Hospital. 10.Jan.2022. WHO ICTRP: <i>Clinical outcomes of Chinese patients with multiple myeloma receiving daratumumab: a non-interventional observational study (registry study).</i> http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=148154	Studiendesign
732	NCT03589222	PETHEMA Foundation. 12.Jun.2018. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03589222	Patientenpopulation
733	NCT03742297	PETHEMA Foundation. 13.Nov.2018. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03742297	Intervention
734	NCT05218603	PETHEMA Foundation. 17.Jan.2022. WHO ICTRP: <i>A Prospective, Observational Study, to Evaluate the Maintenance With Bortezomib Plus Daratumumab (V-Dara) After Induction With Bortezomib, Melphalan, Prednisone Plus Daratumumab (VMP-Dara) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) Patients Non-eligible for Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT): Alcyone-optimized Real World Evidence (RWE) Data.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT05218603	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
735	NCT05849610	PETHEMA Foundation. 24.Feb.2023. WHO ICTRP: <i>An Open Label, Multicenter, Phase 2, Pilot Study, Evaluating Early Treatment With Bispecific T-cell Redirectors (Teclistamab and Talquetamab) in the Frontline Therapy of Newly Diagnosed High-risk Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT05849610	Intervention
736	NCT05527340	PETHEMA Foundation. 29.Aug.2022. WHO ICTRP: <i>Multicenter, Phase II, National and Open-label Study to Evaluate Ibrdomide-dexamethasone Alone or in Combination With Standard MM Treatment Regimens in Transplant Ineligible Newly Diagnosed Patients.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT05527340	Intervention
737	CTRI/2022/04/041982	Pfizer Inc. 20.Apr.2022. WHO ICTRP: <i>An open-label, 3-arm, multicenter, randomized phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of Elranatamab (PF-06863135) monotherapy and Elranatamab plus Daratumumab versus Daratumumab plus Pomalidomide plus Dexamethasone in participants with relapsed/refractory multiple myeloma who have received at least 1 prior line of therapy including Lenalidomide and a proteasome inhibitor - MAGNETISMM-5.</i> http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=64727	Patientenpopulation
738	EUCTR2021-000803-20-ES	Pfizer Inc.. 11.Okt.2022. WHO ICTRP: <i>An Open-Label, 2-Arm, Multicenter, Randomized Phase 3 Study To Evaluate The Efficacy And Safety of Elranatamab (PF-06863135) + Daratumumab + Lenalidomide Versus Daratumumab + Lenalidomide + Dexamethasone in Transplant-Ineligible Participants With Newly-Diagnosed Multiple Myeloma.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000803-20	Intervention
739	EUCTR2021-000044-22-SE	Pfizer Inc.. 12.Jul.2021. WHO ICTRP: <i>AN OPEN-LABEL, 3-ARM, MULTICENTER, RANDOMIZED PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ELRANATAMAB (PF-06863135) MONOTHERAPY AND ELRANATAMAB + DARATUMUMAB VERSUS DARATUMUMAB + POMALIDOMIDE + DEXAMETHASONE IN PARTICIPANTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA WHO HAVE RECEIVED AT LEAST 1 PRIOR LINE OF THERAPY INCLUDING LENALIDOMIDE AND A PROTEASOME INHIBITOR.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000044-22	Patientenpopulation
740	NCT05623020	Pfizer. 26.Okt.2022. WHO ICTRP: <i>MAGNETISMM-6: AN OPEN-LABEL, 2-ARM, MULTICENTER, RANDOMIZED PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ELRANATAMAB (PF-06863135) + DARATUMUMAB + LENALIDOMIDE VERSUS DARATUMUMAB + LENALIDOMIDE + DEXAMETHASONE IN TRANSPLANT-INELIGIBLE PARTICIPANTS WITH NEWLY-DIAGNOSED MULTIPLE</i>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
		<i>MYELOMA.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05623020	
741	NCT05896228	PhD MD Carl Ola Landgren. 31.Mai.2023. WHO ICTRP: <i>Phase 2, Single-Arm Study of IBERDOMIDE, DARATUMUMAB, CARFILZOMIB, AND DEXAMETHASONE (IBER-KDD) IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05896228	Patientenpopulation
742	EUCTR2017-003253-41-PL	Polish Myeloma Consortium. 06.Aug.2018. WHO ICTRP: <i>PRE-emptive DARATUMUMAB Therapy Of minimal Residual disease reappearance or biochemical relapse in multiple myeloma (PREDATOR). - PREDATOR.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003253-41	Patientenpopulation
743	NCT03697655	Polish Myeloma Consortium. 20.Sep.2018. WHO ICTRP: <i>Pre-emptive Daratumumab Therapy of Minimal Residual Disease Reappearance or Biochemical Relapse in Multiple Myeloma (PREDATOR).</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03697655	Patientenpopulation
744	NCT05137054	Regeneron Pharmaceuticals. 18.Nov.2021. WHO ICTRP: <i>Phase 1b Study of REGN5458 (Anti-BCMA x Anti-CD3 Bispecific Antibody) Plus Other Cancer Treatments for Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05137054	Patientenpopulation
745	NCT04088903	Ronald Witteles. 11.Sep.2019. WHO ICTRP: <i>A Phase 1 Study of Daratumumab for Reduction of Circulating Antibodies in Patients With High Allo-sensitization Awaiting Heart Transplantation.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04088903	Patientenpopulation
746	NCT04610320	Ronald Witteles. 26.Okt.2020. WHO ICTRP: <i>A Phase 1 Study of Daratumumab-SC for Reduction of Circulating Antibodies in Patients With High Allo-sensitization Awaiting Heart Transplantation.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04610320	Patientenpopulation
747	KCT0006549	Samsung Medical Center. 07.Sep.2021. WHO ICTRP: <i>A Phase 2 Study of Daratumumab in Combination with Lenalidomide, Bortezomib and Dexamethasone in Elderly Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients eligible for ASCT.</i> https://cris.nih.go.kr/cris/search/detailSearchEn.do?seq=24925	Intervention
748	KCT0004352	Samsung Medical Center. 18.Okt.2019. WHO ICTRP: <i>A phase II study of daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma who received 1 prior line of therapy.</i>	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studienname	Ausschlussgrund
		http://cris.nih.gov/cris/en/search/search_result_st01.jsp?q=15022	
749	NCT03590652	San Diego University of California. 21.Jun.2018. WHO ICTRP: <i>Phase II Study of the Combination of Daratumumab, Ixazomib, Pomalidomide, and Dexamethasone as Salvage Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma A University of California Hematologic Malignancies Consortium Protocol (UCHMC1809)</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT03590652	Patientenpopulation
750	NCT04407442	San Francisco University of California. 22.Mai.2020. WHO ICTRP: <i>Phase II Study of Daratumumab in Combination With Azacitidine and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients Previously Treated With Daratumumab</i> . https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04407442	Patientenpopulation
751	KCT0003345	Seoul National University Hospital. 13.Nov.2018. WHO ICTRP: <i>A phase II trial to evaluate the efficacy of daratumumab with DCEP in Multiply Myeloma patients with Plasmacytoma who fail to achieve complete remission with bortezomib containing induction regimen</i> . http://cris.nih.gov/cris/en/search/search_result_st01.jsp?q=12628	Patientenpopulation
752	KCT0004202	Seoul National University Hospital. 16.Aug.2019. WHO ICTRP: <i>Phase 2 study of Daratumumab in combination with Thalidomide and Dexamethasone in relapsed or refractory Myeloma</i> . http://cris.nih.gov/cris/en/search/search_result_st01.jsp?q=13492	Patientenpopulation
753	NCT04065308	Seoul National University Hospital. 21.Aug.2019. WHO ICTRP: <i>A Phase II Trial to Evaluate the Efficacy of Daratumumab With DCEP in Multiply Myeloma Patients With Plasmacytoma Who Fail to Achieve Complete Remission With Bortezomib Containing Induction Regimen</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT04065308	Patientenpopulation
754	KCT0005839	Seoul National University Hospital. 28.Jan.2021. WHO ICTRP: <i>Phase 2 study of Daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma</i> . http://cris.nih.gov/cris/en/search/search_result_st01.jsp?q=18622	Intervention
755	KCT0007076	Seoul St. Mary's Hospital The Catholic University of Korea. 11.Mrz.2022. WHO ICTRP: <i>Efficacy and tolerability of daratumumab in combination with retreated lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients who priorly were exposed to treatment with lenalidomide – a phase 2 multicenter study</i> . https://cris.nih.gov/cris/search/detailSearchEn.do?seq=23069	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
756	NCT05679258	Shanghai Henlius Biotech. 21.Dez.2022. WHO ICTRP: <i>A Phase I Study to Compare the Pharmacokinetic Characteristics, Safety, Tolerability, and Immunogenicity (Randomized, Double-blind, Parallel Controlled) of HLX15 With Daratumumab Injection in Healthy Chinese Male Subjects.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05679258	Patientenpopulation
757	NCT03695744	Singapore General Hospital. 11.Sep.2018. WHO ICTRP: <i>AMN006 - Phase 2 Study of Daratumumab in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Newly Diagnosed Transplant Ineligible Multiple Myeloma Patients.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03695744	Intervention
758	NCT03143036	Singapore National University Hospital. 13.Apr.2017. WHO ICTRP: <i>Phase 2 Study of Daratumumab in Combination With Thalidomide and Dexamethasone in Relapse and / or Refractory Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03143036	Patientenpopulation
759	NCT04205240	Srinivas Devarakonda. 17.Dez.2019. WHO ICTRP: <i>Reduce Intensity Conditioning (RIC) Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Allo HSCT) for Patients With Relapsed Multiple Myeloma: A Pilot Study.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04205240	Patientenpopulation
760	EUCTR2019-000991-41-GR	Stichting European Myeloma Network. 24.Jul.2019. WHO ICTRP: <i>Daratumumab combined with Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone for the Treatment of Multiple Myeloma Patients Presenting with Extramedullary Disease - The ANTARES Study.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000991-41	Intervention
761	NTR6297	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON). 06.Apr.2017. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://www.onderzoekmetmensen.nl/en/trial/23842	Intervention
762	NCT03537599	Sumithira Vasu. 15.Mai.2018. WHO ICTRP: <i>Phase I/II Clinical Trial of Daratumumab and Donor Lymphocyte Infusion in Patients With Relapsed Acute Myeloid Leukemia Post-Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03537599	Patientenpopulation
763	NCT04071457	SWOG Cancer Research Network. 07.Aug.2019. WHO ICTRP: <i>S1803, Phase III Study of Daratumumab/rHuPH20 (NSC-810307) + Lenalidomide or Lenalidomide as Post-Autologous Stem Cell Transplant Maintenance Therapy in Patients With Multiple Myeloma (MM) Using Minimal Residual Disease to Direct Therapy Duration (DRAMMATIC Study).</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04071457	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
764	NCT05561387	SWOG Cancer Research Network. 27.Sep.2022. WHO ICTRP: <i>A Phase III Randomized Trial for Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients Considered Frail or in a Subset of "Intermediate Fit" Comparing Upfront Three-Drug Induction Regimens Followed by Double or Single-Agent Maintenance.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05561387	Intervention
765	NCT02807558	Syros Pharmaceuticals. 13.Jun.2016. WHO ICTRP: <i>A Biomarker-Directed Phase 2 Trial of SY-1425, a Selective Retinoic Acid Receptor Alpha Agonist, in Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) or Myelodysplastic Syndrome (MDS).</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT02807558	Patientenpopulation
766	JPRN-jRCTs051200043	Takaori-Kondo Akifumi. 20.Aug.2020. WHO ICTRP: <i>Phase II trial to evaluate the clinical efficacy and safety of lenalidomide/bortezomib/dexamethasone induction, autologous transplantation, lenalidomide/daratumumab/dexamethasone consolidation and lenalidomide maintenance for transplant-eligible patients with previously untreated multiple myeloma - Phase II trial of BLD induction, ASCT, DLd consolidation and Len mentenaice for transplant-eligible previously untreated multiple myeloma patients.</i> https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs051200043	Intervention
767	NCT03439293	Takeda. 14.Feb.2018. WHO ICTRP: <i>A Phase 2, Open-Label Study of Ixazomib+Daratumumab+Dexamethasone (IDd) in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM).</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03439293	Patientenpopulation
768	NCT05590377	Takeda. 19.Okt.2022. WHO ICTRP: <i>A Phase 1/2a Open-label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Modakafusp Alfa in Combination With Daratumumab Subcutaneous in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05590377	Patientenpopulation
769	NCT05556616	Takeda. 23.Sep.2022. WHO ICTRP: <i>A Phase 1b Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Intravenous Modakafusp Alfa as Part of Combination Therapy in Adult Patients With Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT05556616	Intervention
770	NCT04776018	Takeda. 25.Feb.2021. WHO ICTRP: <i>A Phase 1b/2 Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TAK-981 in Combination With Monoclonal Antibodies in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04776018	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
771	NCT04790474	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 07.Mrz.2021. WHO ICTRP: <i>A Single-arm, Multisite, Prospective Study of Ixazomib-pomalidomide-dexamethasone as Second or Third-line Combination Treatment for Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Previously Treated With Daratumumab, Lenalidomide and Bortezomib (IPoD-790 Study).</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04790474	Patientenpopulation
772	NCT04065789	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 31.Jul.2019. WHO ICTRP: <i>Safety, Tolerability, and Efficacy of Once Weekly Carfilzomib in Combination With Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone, in Transplant-ineligible Multiple Myeloma Patients Non-responsive to a Bortezomib Based Induction.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04065789	Intervention
773	NCT05259839	TeneoOne Inc.. 18.Feb.2022. WHO ICTRP: <i>A Dose Escalation and Expansion Study of ABBV-383 in Combination With Anti-Cancer Regimens for the Treatment of Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05259839	Patientenpopulation
774	NCT05088330	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 11.Sep.2021. WHO ICTRP: <i>A Prospective Study of Daratumumab Combined With VRD in the Treatment of Patients With Newly Diagnosed Standard-risk Multiple Myeloma : a Single-center, Single-arm Clinical Study.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT05088330	Studiendesign
775	NCT05561049	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 27.Sep.2022. WHO ICTRP: <i>Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination With Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone Regimens in Newly Diagnosed Multiple Myeloma With Renal Dysfunction in Real-World: A Non-interventional Prospective Multicenter Observational Study.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT05561049	Intervention
776	ChiCTR2100049253	The First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 28.Jul.2021. WHO ICTRP: <i>A prospective, nonrandomized, exploratory clinical study of low-frequency daratumumab in the treatment of light-chain amyloidosis (AL).</i> http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=130746	Patientenpopulation
777	ChiCTR2300073052	The First Hospital of Jilin University. 30.Jun.2023. WHO ICTRP: <i>Prospective, multicenter, open and non-interference observational clinical study of daratumumab, pomalidomide and dexamethasone (Dara-PD) in the treatment of patients with first relapse of multiple myeloma.</i> https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=200348	Patientenpopulation
778	NCT05511428	Thomas Jefferson University. 19.Aug.2022. WHO ICTRP: <i>Open Label Single Arm Study to Assess the Implementation of Home Based Daratumumab Administration in Patients Being Treated for Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05511428	Studiendesign

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
779	NCT05306587	Thomas Lund. 06.Dez.2021. WHO ICTRP: <i>Daratumumab Provided at Home Experience: An Open, Single-center, Mixed-method Project Initiated on Behalf of Odense University Hospital.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT05306587	Studiendesign
780	NCT05403138	Tianjin Medical University General Hospital. 30.Mai.2022. WHO ICTRP: <i>A Multi-center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Daratumumab in Patients With Anti-Aquaporin 4 Antibody Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD).</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT05403138	Patientenpopulation
781	NCT03669445	Toulouse University Hospital. 11.Sep.2018. WHO ICTRP: <i>Toward a Risk-adapted Strategy to Cure Myeloma : An Intensive Program With Lenalidomide, Ixazomib, and Dexamethasone Plus Daratumumab as Extended Induction and Consolidation Followed by Lenalidomide Maintenance in Newly Diagnosed Standard Risk Multiple Myeloma Patients Eligible for Autologous Stem Cell Transplant : a Phase II Study of the Intergroupe Francophone du Myélome (IFM).</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03669445	Patientenpopulation
782	EUCTR2016-002670-12-GB	Univeristy of Leeds. 07.Feb.2017. WHO ICTRP: <i>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. - MUK Nine b: Optimum.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002670-12	Patientenpopulation
783	DRKS00025901	Universitätsklinik Freiburg Medizin I. 20.Jul.2021. WHO ICTRP: <i>Humoral and Cellular Immune Response to Commercially Available Vaccines Against SARS-CoV-2 (COVID-19) in Patients with Hematologic and Solid Malignancies.</i> http://drks.de/search/en/trial/DRKS00025901	Intervention
784	NCT05675319	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. 06.Nov.2022. WHO ICTRP: <i>Allogeneic Stem Cell Transplantation vs. Conventional Therapy as Salvage Therapy for Relapsed / Progressive Patients With Multiple Myeloma After First-line Therapy.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT05675319	Patientenpopulation
785	NCT02977494	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. 17.Nov.2016. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT02977494	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
786	EUCTR2016-000433-51-DE	University Medical Center Hamburg-Eppendorf. 11.Jul.2016. WHO ICTRP: <i>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.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000433-51	Patientenpopulation
787	EUCTR2021-001005-67-DE	University Medical Center Hamburg-Eppendorf. 23.Sep.2021. WHO ICTRP: <i>Allogeneic stem cell transplantation vs. conventional therapy as salvage therapy for relapsed / progressed patients with multiple myeloma after first-line therapy (AlloRelapseMMStudy).</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001005-67	Patientenpopulation
788	NCT05434689	University of Alabama at Birmingham. 10.Jun.2022. WHO ICTRP: <i>Phase Ib/II Trial Of Iberdomide-Combinations In Patients With Positive Minimal Residual Disease (>10-5) After Autologous Hematopoietic Cell Transplantation In The Upfront Management Of Patients With Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT05434689	Intervention
789	NCT04396496	University of Arkansas. 15.Mai.2020. WHO ICTRP: <i>A Phase II Trial for the Treatment of POEMS Syndrome With Daratumumab.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04396496	Patientenpopulation
790	NCT03004287	University of Arkansas. 19.Dez.2016. WHO ICTRP: <i>A Phase II Study Exploring the Use of Early and Late Consolidation/Maintenance With Anti-CD38 (Protein) Monoclonal Antibody to Improve Progression Free Survival in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03004287	Intervention
791	ISRCTN40735896	University of Birmingham. 07.Jan.2021. WHO ICTRP: <i>A randomised, open-label, multicentre, phase III trial of in vivo purging with anti-CD38 (daratumumab) to enhance myeloma autografting.</i> https://www.isrctn.com/ISRCTN40735896	Patientenpopulation
792	EUCTR2019-002147-20-GB	University of Birmingham. 27.Aug.2020. WHO ICTRP: <i>A randomised, open-label, multicentre, phase III trial of in vivo purging with anti-CD38 (Daratumumab) to enhance myeloma autografting - IPANEMA.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002147-20	Patientenpopulation
793	NCT03500445	University of Chicago. 09.Apr.2018. WHO ICTRP: <i>Open-label, Single-arm, Phase 2 Study of Initial Treatment With Daratumumab (Darzalex), Carfilzomib (Kyprolis), Lenalidomide (Revlimid) and Low Dose Dexamethasone (DKRd) in Newly Diagnosed, Multiple Myeloma Requiring Systemic Chemotherapy.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03500445	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
794	NCT01665794	University of Chicago. 13.Aug.2012. WHO ICTRP: <i>Multicenter, Open-label, Single-arm, Phase 1b/2 Study of the Safety and Efficacy of Combination Treatment With Pomalidomide, Dexamethasone, and Carfilzomib (PdC) in Subjects With Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT01665794	Patientenpopulation
795	EUCTR2019-003856-35-DE	University of Cologne. 20.Aug.2020. WHO ICTRP: <i>Daratumumab for first line treatment of transplant-ineligible myeloma patients followed by daratumumab re-treatment at first relapse (GMMG-DADA) - GMMG-DADA.</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003856-35	Intervention
796	NCT04656951	University of Cologne. 26.Nov.2020. WHO ICTRP: <i>Daratumumab for First Line Treatment of Transplant-ineligible Myeloma Patients Followed by Daratumumab Re-treatment at First Relapse.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04656951	Intervention
797	NCT05695508	University of Heidelberg Medical Center. 30.Nov.2022. WHO ICTRP: <i>A Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Teclistamab in Combination With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With or Without Bortezomib as Induction Therapy and Teclistamab in Combination With Daratumumab and Lenalidomide as Maintenance Therapy in Participants With Newly Diagnosed Transplant Eligible Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT05695508	Intervention
798	NCT04140162	University of Michigan Rogel Cancer Center. 21.Okt.2019. WHO ICTRP: <i>Phase 2 Study With Minimal Residual Disease (MRD) Driven Adaptive Strategy in Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) With Upfront Daratumumab-based Therapy.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04140162	Intervention
799	NCT04714372	University of Minnesota Masonic Cancer Center. 14.Jan.2021. WHO ICTRP: <i>Study of FT538 in Combination With Daratumumab in Acute Myeloid Leukemia.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04714372	Patientenpopulation
800	NCT04635189	University of Rochester. 12.Nov.2020. WHO ICTRP: <i>A Phase II Study of Steroid Sparing Treatment With Daratumumab and Lenalidomide in Newly Diagnosed Transplant Ineligible Patients With Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04635189	Intervention
801	NCT04782687	US Oncology Research. 01.Mrz.2021. WHO ICTRP: <i>A Phase II Trial of Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone (DRd) in Combination With Selinexor for Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04782687	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
802	NCT02419118	Vejle Hospital. 12.Feb.2015. WHO ICTRP: <i>Monoclonal Antibodies for Treatment of Multiple Myeloma. Present Status and Aspects of Effector Mechanisms With Emphasis on the CD38 Antibody Daratumumab</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT02419118	Intervention
803	EUCTR2015-003862-10-NL	VU University Medical Center. 19.Jan.2016. WHO ICTRP: <i>A phase 1 and phase 2 study of daratumumab in combination with all-trans retinoic acid in relapsed/refractory multiple myeloma - Dara-Atra study</i> . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003862-10	Patientenpopulation
804	EUCTR2017-000169-60-NL	VU University Medical Center. 25.Apr.2017. WHO ICTRP: <i>A phase 2 study of nivolumab combined with daratumumab with or without low dose cyclophosphamide in relapsed/refractory multiple myeloma - NIVO/DARA study</i> . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000169-60	Patientenpopulation
805	NCT04230031	Wake Forest University Health Sciences. 13.Jan.2020. WHO ICTRP: <i>LCI-HEM-MYE-PurD-001: Phase II Study of Daratumumab Pre-Mobilization and Post-Autologous Stem Cell Transplant in Patients With Multiple Myeloma and Sub-Optimal Response to Induction</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT04230031	Patientenpopulation
806	NCT04361851	Wake Forest University Health Sciences. 22.Apr.2020. WHO ICTRP: <i>LCI-HEM-DRMM-DPEM-001: Phase II Study of Daratumumab-Pembrolizumab for Multiple Myeloma Patients With \geq Three Prior Lines of Therapy</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT04361851	Intervention
807	NCT04113018	Wake Forest University Health Sciences. 27.Sep.2019. WHO ICTRP: <i>LCI-HEM-MYE-KRdD-001: Phase II Study of Daratumumab Combined With Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma</i> . https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04113018	Intervention
808	NCT04150692	Washington University School of Medicine. 31.Okt.2019. WHO ICTRP: <i>ESCALADARA: Escalation of Daratumumab Frequency Following Biochemical Progression in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . https://clinicaltrials.gov/show/NCT04150692	Patientenpopulation
809	NCT04302324	Weill Medical College of Cornell University. 06.Mrz.2020. WHO ICTRP: <i>A Phase II Study of Daratumumab, Clarithromycin, Pomalidomide And Dexamethasone (D-ClaPd) In Multiple Myeloma Patients Previously Exposed to Daratumumab</i> . https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04302324	Patientenpopulation

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
810	NCT04270175	Weill Medical College of Cornell University. 12.Feb.2020. WHO ICTRP: <i>Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) in Relapsed/Refractory Light Chain Amyloidosis Patients Previously Exposed to Daratumumab.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04270175	Patientenpopulation
811	NCT03679624	Weill Medical College of Cornell University. 14.Sep.2018. WHO ICTRP: <i>A Phase II Study of Daratumumab Plus Ibrutinib in Patients With Waldenström's Macroglobulinemia.</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT03679624	Patientenpopulation
812	NCT04922723	West Virginia University. 08.Jun.2021. WHO ICTRP: <i>A Study of Radiation/Temozolomide and Immunotherapy With Daratumumab to Improve Antitumor Efficacy in Glioblastoma (PRIDE).</i> https://clinicaltrials.gov/show/NCT04922723	Patientenpopulation
AMIS			
813	NCT03158688	Amgen Inc. AMIS: 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.	Patientenpopulation
814	NCT03098550	Bristol Myers Squibb. AMIS: Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Nivolumab Combined with Daratumumab in Participants with Advanced or Metastatic Solid Tumors.	Patientenpopulation
815	2017-001618-27	European Myeloma Network (EMN). AMIS: A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Line of Therapy With Both Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor: The APOLLO Study.	Patientenpopulation
816	2014-004781-15	Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). AMIS: Study of Daratumumab (JNJ-54767414 [HuMax® CD38]) in Combination with Bortezomib (VELCADE), Thalidomide, and Dexamethasone (VTd) in the First Line Treatment of Transplant Eligible Subjects with Newly Diagnosed Multiple Myeloma.	Intervention
817	2017-000206-38	Janssen Research & Development. AMIS: A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous versus Intravenous Administration of Daratumumab in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.	Patientenpopulation
818	2014-002273-11	Janssen Research & Development. AMIS: 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.	Patientenpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Studiename	Ausschlussgrund
819	NCT03201965	Janssen Research & Development. AMIS: A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared with CyBorD in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis.	Patientenpopulation
820	2013-000752-18	Janssen Research & Development. AMIS: 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.	Patientenpopulation
821	NCT01985126	Janssen Research & Development. AMIS: 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.	Patientenpopulation
822	2014-000255-85	Janssen Research & Development. AMIS: Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.	Patientenpopulation
823	2013-005525-23	Janssen Research & Development. AMIS: Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.	Patientenpopulation
824	NCT02977494	University Medical Center of Hamburg-Eppendorf. AMIS: 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.	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 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 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Consort für die Studie ALCYONE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Zielsetzung und Fragestellung: Vergleich der Wirksamkeit durch die Zugabe von Daratumumab (D) zu der Kombination aus Bortezomib, Melphalan und Prednison (VMP) mit derjenigen von VMP alleine bei erwachsenen Patienten mit unbehandeltem Multiplen Myelom, die nicht für eine Hochdosischemotherapie und eine ASCT geeignet sind</p> <p>Hypothese: Die Zugabe von Daratumumab verlängert das Progressionsfreie Überleben (PFS) im Vergleich zu einer Therapie mit VMP bei erwachsenen Patienten mit unbehandeltem Multiplen Myelom, die nicht für eine Hochdosischemotherapie und eine ASCT geeignet sind</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: Randomisiert Zuteilungsverhältnis: 1:1 Randomisierungseinheiten: Probanden Stratifizierung der Randomisierung: ISS zum Zeitpunkt des Screenings (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere), Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)</p> <p>Verblindung: Offen</p> <p>Studiendesign: Zweiarmig, parallel, aktiv-kontrolliert</p> <p>Studienorganisation: Multizentrisch</p> <p>Studienphase: Phase III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Datum des Ursprungs-Protokolls: 26.06.2014</p> <p>Amendment 1 (24.11.2014):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angleichung der Definition für das Multiple Myelom an die überarbeiteten IMWG-Kriterien (157)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anleitung zur Vermeidung der Interferenz von Daratumumab bei der Bestimmung der Blutgruppe für zukünftige Transfusionen • Klarstellung von Details für das MRD-Monitoring • Klarstellung, dass die Bewertung der negativen MRD-Rate ein sekundäres Ziel und ein sekundärer Endpunkt ist • Klarstellung der Erhebung der PRO-Instrumente und des ECOG-Status • Entfernung der Erhebung der Vitalfunktionen 2 Stunden nach der Infusion in Zyklus 1 am Tag 1 • Angleichung der Ein- und Ausschlusskriterien mit anderen Studienprotokollen zu Daratumumab (Einschlusskriterium #2, #5, #7; Ausschlusskriterium #9, #10, #12, #17) • Verbesserung der Anleitungen für die Prämedikation vor der Infusion mit Daratumumab • Benennung von Beispielen für Patienten mit einem höheren Risiko für Komplikationen der Atemwege nach der Infusion Medikamente • Verbesserung der Richtlinien für die Verzögerung von Daratumumab-Infusionen • Klarstellung der Abbruch-Kriterien für die Behandlung nach Zyklus 9 aufgrund von Dosisverzögerungen • Ersatz von Prednison durch Prednisolon in Ländern, in denen Prednison nicht verfügbar ist • Aktualisierte Eigenschaften der Prüfpräparate und Handhabung gemäß neuer Richtlinien • Revisionen zur Verbesserung der Genauigkeit und Konsistenz • In Reaktion auf die japanische Zulassungsbehörde PMDA wird eine zusätzliche Sicherheitsüberwachung für japanische Probanden hinzugefügt (Anhang und Querverweise im Haupttext) <p>Amendment 1/ITA-1 (04.05.2015):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderungen in Reaktion auf den Kommentar der AIFA, dass es unter Berücksichtigung möglicher Nierenschäden und des hohen Infektionsrisikos bei diesen Patienten zu einer signifikanten Veränderung von Elektrolyten kommen kann (Hyponatriämie im Verlauf von Infektionen, Veränderungen der Kaliumausscheidung bei Nierenversagen) <p>Amendment 2 (05.11.2015):</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Bereitstellung aktualisierter Anleitungen in Bezug auf Dosisanpassungen von Velcade (gemäß Fachinformation und US-Packungsbeilage) und um innerhalb des Zyklus ein Zeitfenster für die Velcade- und Daratumumab-Behandlungen zu schaffen im Sinne der Zentren und der Patienten • Flexibilität bei der Verabreichung von Medikamenten vor der Infusion zu ermöglichen, Klarstellung der zulässigen Prämedikation vor der Infusion, um Konsistenz zwischen den Studienprotokollen zu erzielen • Zusätzlicher Hinweis zu geeigneten Methoden der Knochenmarkpräparation und Hinweis, dass Durchflusszytometrie eine akzeptable Methode zur Bestätigung der Diagnose des Multiplen Myeloms darstellt • Klarstellung von Erhebungen und Verfahren sowie deren zeitlichen Ablauf und gegebenenfalls Flexibilität in Bezug auf die Screening-Phase zu ermöglichen • Geänderte Sprache und Anleitung zum indirekten Antiglobulin-Test (IAT) • Klarstellung der Ein- und Ausschlusskriterien (Einschlusskriterium #2, Ausschlusskriterium #12) • In Übereinstimmung mit der aktualisierten Investigator's Brochure und der Risiko-Formulierung wurde der Zeitrahmen für die Verwendung einer Schwangerschaftsverhütung aktualisiert • Klarstellung, welche Assessments durch das lokale und welche durch das zentrale Labor analysiert werden sollen sowie Benennung der Referenz für die Bestimmung des ISS-Stadiums • Aktualisierung empfohlener und nicht-erlaubter Therapien • Aktualisierung der Liste der Serumchemie (Bestimmung von Harnstoff anstelle von BUN, da einige Zentren BUN nicht erheben; Hinzunahme von Natrium und Kalium, Klärung, dass die Bestimmung von direktem Bilirubin nur notwendig ist, wenn das Gesamtbilirubin >1,5xULN ist) • Klarstellung der Behandlung infusionsbedingter Reaktionen <p>Amendment 3 (26.07.2016):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht substantielle Änderung, um eine Klarstellung bezüglich der Sammlung von Natrium und Kalium einzufügen, es wurden keine Änderungen am Text vorgenommen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 4 (11.11.2016):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung der Referenz Kumar 2016 (158) zur Unterstützung der IMWG-Empfehlungen für die Behandlung des Multiplen Myeloms • Klarstellung des sekundären Ziels „MRD-Negativität“ um Konsistenz zwischen den Studienprotokollen zu erzielen • Einbeziehung des Ziels „Zeit bis zum Ansprechen“, um protokollübergreifende Konsistenz zu erlangen • Untersuchung der Beständigkeit der MRD-Negativität als neues exploratives Ziel hinzugefügt, um protokollübergreifende Konsistenz zu erlangen • Zur MRD-Beurteilung, werden nicht länger Vollblutproben, die mit den Knochenmarkaspiraten erhalten wurden, gesammelt • Überarbeitung der Endpunktdarstellung um Protokollkonsistenz zu erlangen • Überarbeitung der Definition der MRD-Negativität infolge der Anpassung an die IMWG • Textkorrektur, um explorative Endpunkte aufnehmen zu können • Textkorrektur, um den sekundären Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen“ aufnehmen zu können • Klarstellung der Verwendung der gesammelten Vollblutproben • Modifikation der Krankheitsevaluation vor Eintreten der Krankheitsprogression in der Follow-up-Phase zwecks Übereinstimmung mit den Bewertungszeitpunkten in der Behandlungsphase • Hinzufügung von ± 2 Wochen, um eine flexible Planung für Nachuntersuchungen nach Krankheitsprogression zu ermöglichen • Klarstellung der Besuchszeitpunkte, um eine einheitliche Zeitwahl der Bewertungen sowohl für ECOG als auch für die patientenberichteten Endpunkte zu gewährleisten • Wiedereinsetzung des 2-stündigen Zeitfensters für die Sammlung von PK-Proben vor Infusion von Daratumumab im D-VMP-Arm • Angleichen der Zeitpunkte für Knochenmarkaspiration / Biopsie-Entnahme im Zeitplan im Zuge der mit der neuen MRD-Richtlinien über alle Daratumumab-Protokolle hinweg

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme einer Liste von Antihistaminika zur Anpassung an Daratumumab-Protokolle. • Klarstellung, dass die Reihenfolge der Verabreichung von Kombinationsmedikamenten nur für Patienten im D-VMP-Arm gilt • Klarstellung, dass die für die VMP-Gabe erforderlichen Kriterien nur für die Zyklen 2-9 gelten. Kleinere Textänderungen zur Anpassung an die Fachinformation von Velcade • Klarstellung, dass der Text in Tabelle 4 nur für auf die Zeit "innerhalb des Zyklus" gilt • Klarstellung der Dosisreduktion für Velcade • Klarstellung des Textes bezüglich der Dosiserhöhung von Melphalan, nachdem die Melphalan-Dosis infolge einer Toxizität reduziert wurde (in Übereinstimmung mit den Richtlinien zur Melphalan-Dosisänderung) • Klarstellung der Toxizitätsrichtlinien für die Gabe von Velcade, Melphalan und Prednison • Klarstellung der Dosisänderungskategorie für Neutropenie Grad 3 oder Grad 4 • Eine Dosisanpassung für Melphalan bei Thrombozytopenie Grad 3 sollte im nachfolgenden Behandlungszyklus durchgeführt werden • Text-Revision zum Thema Prophylaxe zur Anpassung an die Zulassung von Daratumumab • Klarstellung der Verwendung von Studienmedikation während oder nach einer orthopädischen Notfall-Operation oder Notfall-Strahlentherapie • Klarstellung, um zusätzliche Planungsflexibilität für Nachsorgeuntersuchungen nach Krankheitsprogression zu erreichen und Klarstellung des Follow-up-Intervalls für Patienten nach Krankheitsprogression • Hervorheben, dass Erhöhungen der freien Leichtketten im Serum oder des FLC-Verhältnis nicht den IMWG-Kriterien für eine Krankheitsprogression bei Patienten mit messbarer Krankheit durch SPEP und / oder UPEP zu Beginn der Studie entsprechen • Einfügen einer Textpassage zur Protokollkonsistenz in Abschnitt 9.1.4 (Ansprechkategorien) • Die Tabelle für die Untersuchung des Knochenmarks wurde modifiziert, um diese an die Daratumumab-Studienprotokolle und an die neuen Richtlinien für die MRD anzupassen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Revision der Zeitpunkte für die Knochenmarksammlung zur Beurteilung der MRD • Klarstellung, wann die Serum-Chemie bestimmt und was zu deren Bestimmung gesammelt werden soll • Ergänzung der Referenz Chapuy 2016 (159) zur Unterstützung der Prozesse zur Beseitigung von Daratumumab IAT-Interferenz • Nur Vitalparameter, die beim Screening erfasst werden oder die mit einem unerwünschten Ereignis assoziiert sind, werden im elektronischen Prüfbogen dokumentiert • Klarstellung, dass die Probanden nicht alle Komponenten der VMP-Therapie abbrechen müssen, wenn nur eine Komponente eine dritte Dosisreduktion aus Toxizitätsgründen erfordert • Neuausrichtung der Testreihenfolge der wichtigsten sekundären Endpunkte für die Kontrolle des akkumulierten Fehlers 1. Art während der zweiten Interimsanalyse • Änderungen gegenüber dem Baseline-Wert können nicht zusammengefasst werden, da Vitalparameter nur im elektronischen Prüfbogen erfasst werden, die beim Screening erfasst werden oder die mit einem unerwünschten Ereignis assoziiert sind • Aufnahme von Leitlinien für unerwünschte Ereignisse zur Anpassung der Daratumumab-Protokolle • Angleichung von Textpassagen mit vorangegangenen Protokolländerungen <p>Amendment 4/JPN-1 (06.03.2017):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Da alle Nebenwirkungen der japanischen Gesundheitsbehörde gemeldet werden müssen, werden die Ausdrücke entfernt, die sich auf die Meldung erwarteter Ereignisse beziehen. <p>Amendment 5 (14.02.2018):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Option für diejenigen Patienten des VMP-Armes mit einer vom Sponsor bestätigten Krankheitsprogression, vom Sponsor bereitgestelltes Daratumumab zu erhalten (in jeder nachfolgenden Therapielinie), falls dieses vom Prüfarzt empfohlen wird • Aktualisierung des statistischen Textteils nach positiven Ergebnissen für die zweite Interimsanalyse (die 2. Interimsanalyse dient nun als primäre PFS-Analyse)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Verdeutlichung der Anforderung, bis zur bestätigten Krankheitsprogression zu warten, bevor mit der nachfolgenden Myelomtherapie begonnen wird • Klarstellung der Rolle des IDMC bei der Datenprüfung nach der Sperrung der Datenbank für die primäre Analyse • Klarstellung der Untersuchungen zu Pharmakokinetik und der Immunogenität von Daratumumab für den D-VMP-Arm • Klarstellung der quantitativen Immunglobulin-Erhebung • Klarstellung, dass die Erhebung des ECOG-Status und der Patientenberichteten Endpunkte, die in Woche 8 post-PD und in Woche 16 post-PD durchgeführt werden, relativ zum Datum der bestätigten Krankheitsprogression terminiert werden • Für Bestätigungstests Ersatz der Zeitangabe „1-3 Wochen später“ durch „mindestens 1 Tag später“, da in dringenden Fällen eine erneute Untersuchung erforderlich sein kann, aber nicht am selben Tag wie der erste Test durchgeführt werden soll • Klarstellung, dass Zentren das Monitorieren extramedullärer Plasmozytome für das Follow-Up der Krankheitsprogression nach eine CR fortführen sollen • Klarstellung der erforderlichen chemischen Erhebungen am Ende der Behandlung • Klarstellung der Definitionen für Studienende • Klarstellung der Definitionen für den Abschluss einer Behandlung • Angleichung von Textpassagen mit vorangegangenen Protokolländerungen <p>Amendment 5/JPN-2 (26.03.2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Um den in Japan geltenden Regularien für Post-Marketing Studien nachzukommen (im Japanischen bezeichnet als „seizouhanbaigo rinskyoushiken“), da nach japanischen Regularien eine klinische Studie („chiken“) nach der Zulassung durch das Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Wohlfahrt in eine Post-Marketing Studie geändert werden muss. • Die Änderungen, die in Amendment 4/JPN-1 gemacht wurden und in Amendment 5 verloren gegangen sind, wurden wiederhergestellt. (Klarstellung, dass Ausdrücke, die sich auf erwartete Ereignisse beziehen, nicht für Studienzentren in Japan gelten)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Es wurden kleinere Anpassungen und Klarstellungen vorgenommen. <p>Amendment 6 (26.06.2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Text zur Identifizierung, Testung und zur Behandlung von Personen mit einer potentiellen HBV-Reaktivierung wurde hinzugefügt bzw. angepasst. • Klarstellung des Vorgehens bei Verzögerung der Behandlung. • Zusätzliche Informationen in Bezug auf die Bereitstellung von Daratumumab durch den Sponsor für die Probanden des VMP-Armes, die eine nachfolgende Therapie erhalten. <p>Amendment 6/JPN-3 (27.06.2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden Japan-spezifische Elemente in die Abschnitte zur Identifizierung einer HPV Reaktivierung, Testung und Management von Probanden mit einer potentiellen HBV Reaktivierung hinzugefügt • Kleinere Anpassungen in der Grammatik, Formatierung oder Rechtschreibung wurden vorgenommen <p>Amendment 7 (16.12.2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine neue Formulierung von Daratumumab für die subkutane Verabreichung (s.c.) wurde entwickelt, um die lange Infusionszeit bei der intravenösen Verabreichung von Daratumumab zu vermeiden und die Häufigkeit und den Schweregrad von infusionsbedingten Reaktionen (IRR) zu verringern, die bei Daratumumab i.v. beobachtet werden. Die s.c. Formulierung von Daratumumab wurde in der randomisierten Phase-3-Studie MMY3012 (COLUMBA) untersucht, in der die Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Sicherheit von Daratumumab s.c. im Vergleich zu Daratumumab i.v. bei 522 Probanden untersucht wurde. Die Studie zeigte, dass die s.c. Formulierung der i.v. Formulierung nicht-unterlegen ist. Daher werden Probanden im Behandlungsarm B die Daratumumab i.v. (16 mg/kg) erhalten, die Möglichkeit haben, von Daratumumab i.v. (16 mg/kg) auf Daratumumab s.c. (1.800 mg) nach Ermessen des Prüfarztes zu wechseln. • Infusionsbedingte Reaktionen sind systemische Reaktionen im Zusammenhang mit der Verabreichung von Daratumumab, unabhängig von der Art der Verabreichung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die subkutane Verabreichung von Daratumumab wird mit lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle in Verbindung gebracht. • Daratumumab s.c. ist mit rHuPH20 und Sorbitol koformuliert. • Die Liste der erwartbaren Ereignisse wurde geändert, 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, eine unabhängige SAC-Überprüfung der erwarteten Ereignisse nicht mehr erforderlich ist. Zusätzliche Klärung der Meldepflichten zu erwarteten Ereignissen an die Gesundheitsbehörden und IRBs/IECs. • Um die Möglichkeit einer Inkonsistenz zwischen der im Protokoll verwendeten NCI-CTCAE-Versionsnummerierung und den im Protokoll enthaltenen Standard-Gradbeschreibungen zu vermeiden. • Daratumumab i.v. hat sich bei Patienten mit multiplem Myelom als sicher und wirksam erwiesen, daher wurden die Anforderungen an die Immunogenitätsprobennahme bei Patienten, die Daratumumab i.v. erhalten, geändert, um die Belastung für Patienten und Prüfstellen zu reduzieren. • Es wurden Änderungen vorgenommen, die der Klarstellung dienen und mit der allgemeinen Sprache des Studien-Programms übereinstimmen. • Patienten, die ein Sekundärmalignom entwickeln, die durch Bestrahlung behandelt werden kann, müssen sich einer Überprüfung durch den Sponsor unterziehen, um festzustellen, ob sie die Behandlung fortsetzen dürfen. • Die Vorgabe der Bestätigung einer Krankheitsprogression durch den Sponsor im Anschluss an die OS-Analyse wurde präzisiert. <p>Amendment 7/JPN-3 (16.12.2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der übergeordnete Grund für das Amendment ist, die im globalen Protokollamendment 7 getätigten, relevanten Änderungen in das Japan-spezifische Amendment 6/JPN-3 einzuarbeiten. Änderungen im globalen Protokollamendment 7, die nicht auf dieses Amendment 6/JPN-3 anwendbar sind und daher nicht eingearbeitet werden, sind die Option für Patienten von Daratumumab i.v. auf Daratumumab s.c. zu wechseln (Änderungen nicht übernommen,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>aufgrund des post-marketing Status) und Anpassungen bei den erwarteten Ereignissen (Änderungen nicht übernommen, weil alle Nebenwirkungen der japanischen Gesundheitsbehörde gemeldet werden müssen (siehe Amendment 5/JPN-2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Um die Möglichkeit einer Inkonsistenz zwischen der im Protokoll verwendeten NCI-CTCAE-Versionsnummerierung und den im Protokoll enthaltenen Standard-Gradbeschreibungen zu vermeiden. • Daratumumab i.v. hat sich bei Patienten mit multiplem Myelom als sicher und wirksam erwiesen, daher wurden die Anforderungen an die Immunogenitätsprobennahme bei Patienten, die Daratumumab i.v. erhalten, geändert, um die Belastung für Patienten und Prüfstellen zu reduzieren. • Die Vorgabe der Bestätigung einer Krankheitsprogression durch den Sponsor im Anschluss an die OS-Analyse wurde präzisiert. • Es wurden Änderungen vorgenommen, die der Klarstellung dienen und mit der allgemeinen Sprache des Studien-Programms übereinstimmen. • Patienten, die ein Sekundärmalignom entwickeln, die durch Bestrahlung behandelt werden kann, müssen sich einer Überprüfung durch den Sponsor unterziehen, um festzustellen, ob sie die Behandlung fortsetzen dürfen. • Kleinere Fehler, redaktionelle Probleme oder Änderungen zur Klarstellung/Konsistenz wurden korrigiert <p>Amendment 8 (02.06.2021):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung des Studienzeitraums für die Erhebung zusätzlicher OS-Daten. • Die abschließende OS-Analyse unterscheidet sich vom Ende der Studie, weshalb die Definition des Studienendes angepasst wurde. • Klarstellung, dass die Standorte über die finale OS-Analyse informiert werden, die das Ende der eCRF-Datenerhebung darstellt. • Klärung des Zugangs zu Daratumumab nach der abschließenden OS-Analyse bis zum Ende der Studie für diejenigen Patienten die von der Studienbehandlung profitieren. • Bereitstellung einer wissenschaftlichen Begründung für die fortlaufende Erhebung von Sicherheitsdaten für diejenigen Patienten, die nach der abschließenden OS-Analyse bis zum

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ende der Studie weiter behandelt werden. Diese Sicherheitsberichte erfolgen über die globale medizinische Sicherheitsdatenbank des Sponsors.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Knochenmarkproben werden nicht mehr benötigt, da alle Patienten die im Protokoll angegebenen Zeitpunkte überschritten haben. • Daratumumab s.c. hat sich bei Patienten mit Multiplem Myelom als sicher und wirksam erwiesen. Daher wurden die Anforderungen an die pharmakokinetische und immunogenetische Probenahme bei Behandlungsende und 8 Wochen nach der letzten Studienmedikation für Patienten, die Daratumumab s.c. erhalten, aufgehoben, um die Belastung für die Patienten und die Prüfstelle zu verringern. • Klärung der Anforderungen an die Studienbeurteilung und Datenberichterstattung in Bezug auf den finalen OS-Analyse-Datenschnitt. • Angleichung des Textes zur Hepatitis-B-Virus-Reaktivierung an die Sprache des Daratumumab-Studienprogramms. • Klärung der erlaubten/verbotenen Impfungen. • Klärung von Behandlungsabbrüchen und Rückzug der Einwilligungserklärung von Patienten. <p>Amendment 8/JPN-3 (07.06.2021):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der übergeordnete Grund für das Amendment ist, die Definition des finalen Datenschnitts für das Gesamtüberleben und das damit zusammenhängende Ende der Datenerhebung im eCRF. Zusätzlich wird Probanden, die von einer Behandlung mit Daratumumab profitieren, mit diesem Amendment die Option gegeben die Studienbehandlung nach der finalen OS Analyse fortzuführen. Der übergeordnete Grund für das Amendment ist, die im globalen Protokollamendment 8 getätigten, relevanten Änderungen in das Japan-spezifische Amendment 7/JPN-3 einzuarbeiten. Eine Änderung im globalen Protokollamendment 8, die nicht auf dieses Amendment 8/JPN-3 anwendbar ist und daher nicht eingearbeitet wird, ist das Aufheben der Anforderungen an die pharmakokinetische und immunogenetische Probenahme bei Behandlungsende und 8 Wochen nach der letzten Studienmedikation für Patienten, die Daratumumab s.c. erhalten (Änderung nicht übernommen, da Probanden in Japan aufgrund des post-marketing Status kein Daratumumab s.c. erhalten haben).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung des Studienzeitraums für die Erhebung zusätzlicher OS-Daten. • Die abschließende OS-Analyse unterscheidet sich vom Ende der Studie, weshalb die Definition des Studienendes angepasst wurde. • Klarstellung, dass die Standorte über die finale OS-Analyse informiert werden, die das Ende der eCRF-Datenerhebung darstellt. • Klärung des Zugangs zu Daratumumab nach der abschließenden OS-Analyse bis zum Ende der Studie für diejenigen Patienten die von der Studienbehandlung profitieren. • Bereitstellung einer wissenschaftlichen Begründung für die fortlaufende Erhebung von Sicherheitsdaten für diejenigen Patienten, die nach der abschließenden OS-Analyse bis zum Ende der Studie weiter behandelt werden. Diese Sicherheitsberichte erfolgen über die globale medizinische Sicherheitsdatenbank des Sponsors. • Knochenmarkproben werden nicht mehr benötigt, da alle Patienten die im Protokoll angegebenen Zeitpunkte überschritten haben. • Klärung der Anforderungen an die Studienbeurteilung und Datenberichterstattung in Bezug auf den finalen OS-Analyse-Datenschnitt. • Angleichung des Textes zur Hepatitis-B-Virus-Reaktivierung an die Sprache des Daratumumab-Studienprogramms. • Klärung der erlaubten/verbotenen Impfungen. • Klärung von Behandlungsabbrüchen und Rückzug der Einwilligungserklärung von Patienten. • Korrektur kleinerer Fehler
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mindestalter: 18 Jahre alt (oder Vorliegen einer gesetzlichen Volljährigkeit laut Gerichtsbarkeit in der die Studie durchgeführt wird) 2. Dokumentiertes Multiples Myelom, das die diagnostischen Kriterien (erhöhtes Calcium, Niereninsuffizienz, Anämie und Knochenanomalien gemäß der IMWG-Kriterien) erfüllt, monoklonale Plasmazellen im Knochenmark ≥ 10 % oder Vorliegen eines durch Biopsie nachgewiesenen Plasmozytoms und messbare sekretorische Erkrankung, erhoben durch das Zentrallabor und definiert durch eines der folgenden Kriterien:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> a. IgG-Myelom: Serum-M-Protein $\geq 1,0$ g/dl oder Urin-M-Protein ≥ 200 mg/24 Stunden b. IgA-, IgD-, IgE-, IgM-Myelom: Serum-M-Protein $\geq 0,5$ g/dl oder Urin-M-Protein ≥ 200 mg/24 Stunden c. Leichtkettenmyelom ohne messbare Erkrankung im Serum oder Urin (Serum-Immunglobulin freie Leichtketten: ≥ 10 mg/dl und abnormales Verhältnis der freien Leichtketten kappa / lambda im Serum) <p>3. Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die als Kandidaten für eine Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen durch</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Alter ≥ 65 Jahre b. Alter < 65 Jahre bei Vorhandensein von bedeutenden Komorbiditäten, die einen negativen Einfluss auf die Verträglichkeit der Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation haben (Überprüfung und Genehmigung durch den Sponsor vor Randomisierung erforderlich) <p>4. ECOG-PS 0, 1 oder 2</p> <p>5. Die klinischen Laborwerte des Patienten müssen vor der Behandlung die folgenden während der Screening-Phase erhobenen Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Hb-Wert $\geq 7,5$ g/dl (≥ 5 mmol/l; die vorherige Gabe von Bluttransfusionen oder rekombinant humanem Erythropoetin ist zulässig) b. ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ (die Gabe von G-CSF ist zulässig) c. AST $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ d. ALT $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ e. Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (Ausnahme: Patienten mit angeborener Bilirubinämie, wie z. B. Gilbert-Syndrom: direktes Bilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$) f. Kreatinin-Clearance ≥ 40 ml/min, berechnet oder gemessen gemäß lokalem Standard (bei Berechnung: MDRD- oder der CKD-EPI-Formel bevorzugt) g. Korrigiertes Serum-Calcium ≤ 14 mg/dl ($\leq 3,5$ mmol/l) oder freies ionisiertes Calcium $\leq 6,5$ mg/dl ($\leq 1,6$ mmol/l) h. Thrombozyten $\geq 70 \times 10^9/l$ für Probanden, bei denen < 50 % der kernhaltigen Zellen des Knochenmarks Plasmazellen sind, anderenfalls Thrombozyten $> 50 \times 10^9/l$ (Transfusionen sind nicht zulässig, um diese minimale Thrombozytenzahl zu erreichen)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>6. Frauen im gebärfähigen Alter müssen sich verpflichten, entweder auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr zu verzichten oder 2 Methoden zuverlässiger Kontrazeption gemäß den Vorgaben zu verwenden</p> <p>7. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Screening-Phase 14 Tage vor Randomisierung einen negativen Schwangerschaftstest (Serum oder Urin) vorweisen</p> <p>8. Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung von jedem Probanden (oder von dessen gesetzlich zulässigem Vertreter), die bescheinigt, dass der Probanden den Zweck und die in der Studie erforderlichen Maßnahmen versteht und bereit ist, an der Studie teilzunehmen. Der Probanden 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. Patienten mit Diagnose einer primären Amyloidose, einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder eines Smoldering Multiplen Myeloms. Eine MGUS ist definiert durch die Anwesenheit von M-Protein <3 g/dl, Abwesenheit von lytischen Knochenläsionen, Anämie, Hyperkalzämie und Niereninsuffizienz in Folge des M-Proteins, bei Vorliegen eines Anteils Plasmazellen im Knochenmark von ≤10 % (160) Ein Smoldering Multiples Myelom ist definiert als asymptomatisches Multiples Myelom ohne Beeinträchtigung von Gewebe und Organen und ohne Organschäden(160) 2. Patienten mit Diagnose Morbus Waldenström oder anderen Zuständen, in denen bei fehlender klonaler Plasmazellinfiltration mit lytischen Knochenläsionen das IgM M-Protein präsent ist 3. Patienten mit einer vorangegangenen oder aktuellen systemischen Therapie oder Stammzelltransplantation zur Behandlung des Multiplen Myeloms; eine Ausnahme ist die kurze Notfallbehandlung mit Kortikosteroiden (Äquivalent von Dexamethason 40 mg/Tag für maximal 4 Tage) vor der Behandlung 4. Patienten mit peripherer Neuropathie oder neuropathischen Schmerzen CTCAE-Grad ≥2 (NCI CTCAE Version 4) 5. Maligne Vorerkrankungen (außer Multiples Myelom) innerhalb der letzten 3 Jahre vor der Randomisierung (Ausnahmen: Plattenepithelkarzinom sowie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Basalzellkarzinom der Haut, Karzinom in situ der Zervix, oder maligne Erkrankungen, die nach Meinung des Prüfarztes und in Übereinstimmung mit dem medizinischen Monitor der Studie, als geheilt gelten und nur ein minimales Risiko eines Rezidivs innerhalb der nächsten 3 Jahre haben</p> <p>6. Strahlentherapie innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung</p> <p>7. Plasmapherese innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung</p> <p>8. Hinweis auf klinische Anzeichen einer meningealen Beteiligung des Multiplen Myeloms</p> <p>9. Eine der folgenden Beschwerden:</p> <p>a. Bekannte COPD mit einem FEV1 <50 % des erwarteten Normwertes (Ein FEV1-Test ist für Patienten erforderlich, bei denen eine COPD vermutet wird; Patienten mit FEV1 <50 % des erwarteten Normwertes müssen ausgeschlossen werden)</p> <p>b. Vorliegendes moderates oder schweres Asthma innerhalb der letzten 2 Jahre oder unkontrolliertes Asthma unabhängig von der Klassifikation (Patienten mit kontrolliertem intermittierendem Asthma oder kontrolliertem persistierendem milden Asthma können in die Studie eingeschlossen werden)</p> <p>10. Patienten mit seropositivem HIV-Test, positivem Test für Hepatitis B Oberflächenantigen oder mit einer Historie von Hepatitis C</p> <p>11. Patienten mit gleichzeitig auftretenden medizinischen oder psychischen Störungen oder Erkrankungen (z. B. aktive systemische Infektion, unkontrollierte Diabetes, akute, diffus infiltrative Lungenerkrankungen), die wahrscheinlich die Verfahren in der Studie und die Studienergebnisse beeinträchtigen können oder die nach Meinung des Prüfarztes eine Gefahr für die Teilnahme an der Studie darstellen</p> <p>12. Patienten mit klinisch bedeutsamer Herzerkrankung, einschließlich:</p> <p>a. Myokardinfarkt innerhalb von 1 Jahr vor der Randomisierung oder instabile oder unkontrollierte Erkrankung / Störung, die mit der Herzfunktion in Zusammenhang steht oder diese beeinflusst (z. B. instabile Angina, kongestive Herzinsuffizienz, NYHA III-IV)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>b. unkontrollierte Herzrhythmusstörungen oder klinisch bedeutsame EKG-Anomalien</p> <p>c. 12-Kanal-EKG bei Screening, das eine frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc) >470 ms zeigt</p> <p>13. Patienten mit bekannten Allergien, Überempfindlichkeit oder Intoleranz gegenüber Bor, Mannitol, Kortikosteroiden, monoklonale Antikörper oder Humanproteine oder deren Hilfsstoffe (vgl. die jeweiligen Packungsbeilagen oder die Investigator's Brochure) oder bekannte Empfindlichkeit gegenüber aus Säugetieren gewonnenen Produkten</p> <p>14. Patienten mit einer Plasmazell-Leukämie (gemäß WHO-Kriterien: ≥ 20 % Zellen im peripheren Blut mit einer absoluten Plasmazell-Zahl von $\geq 2 \times 10^9/l$) oder POEMS-Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen)</p> <p>15. Bekannte oder erwartete Unfähigkeit des Patienten, das Studienprotokoll einzuhalten (z. B. wegen Alkoholismus, Drogenabhängigkeit oder psychischer Störungen). Der Patient ist in einem Zustand, in dem nach Einschätzung des Prüfarztes eine Teilnahme an der Studie nicht im Interesse des Patienten wäre (z. B. Beeinträchtigung des Wohlbefindens) oder der die Einhaltung der protokoll-spezifischen Maßnahmen hindern, eingrenzen oder stören könnte. Patienten, die nicht erlaubte Medikamente einnehmen, sind ebenfalls auszuschließen</p> <p>16. Schwangere oder stillende Frauen, oder Frauen, die während der Studie oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Gabe aller Komponenten der Studienmedikation eine Schwangerschaft planen. Oder Männer, die während der Studie oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Gabe aller Komponenten der Studienmedikation planen ein Kind zu zeugen</p> <p>17. Patienten, die einen größeren chirurgischen Eingriff binnen 2 Wochen vor Randomisierung hatten oder noch nicht wieder vollständig genesen sind oder Patienten, die einen Eingriff während der Studienteilnahme planen. Kyphoplastie und Vertebroplastie gelten nicht als größerer chirurgischer Eingriff. Patienten, die einen chirurgischen Eingriff unter Lokalanästhesie planen, können eingeschlossen werden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>18. Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung ein Prüfprodukt (einschließlich Prüfimpfstoffe) erhalten oder ein invasives Medizinprodukt zur Prüfung verwendet haben oder Patienten, die derzeit in einer interventionellen Prüfstudie eingeschlossen sind</p> <p>19. Auftreten von Magen-Darm-Erkrankungen, die die Resorption von oralen Medikamenten signifikant verändern können</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Prüfarztleiter: Maria Victoria Mateos Manteca, Universität Salamanca, Salamanca, Spanien</p> <p>Teilnehmende Länder (Anzahl Standorte): Argentinien (3), Australien (6), Belgien (6), Brasilien (6), Bulgarien (7), Deutschland (2), Georgien (3), Griechenland (5), Großbritannien (8), Italien (12), Japan (17), Korea (7), Kroatien (2), Mazedonien (3), Polen (10), Portugal (2), Rumänien (4), Russland (10), Serbien (4), Spanien (18), Tschechien (5), Türkei (7), Ukraine (7), Ungarn (5), USA (3).</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Screeningphase: Bis zu 21 Tage vor Randomisierung</p> <p>Behandlungsphase: Die 1. Dosis wird innerhalb von 72 Stunden nach Randomisierung gegeben</p> <p>D-VMP-Arm: <u>Daratumumab:</u> Zyklus 1 (Länge: 42 Tage): 16 mg/kg KG i.v. oder 1.800 mg s.c. Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36 Zyklus 2-9 (Länge: 42 Tage): 16 mg/kg KG i.v. oder 1.800 mg s.c. Tag 1, 22 ab Zyklus 10 (Länge: 28 Tage): 16 mg/kg KG i.v. oder 1.800 mg s.c. Tag 1 + <u>Bortezomib:</u> Zyklus 1 (Länge: 42 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 Zyklus 2-9 (Länge: 42 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 8, 22, 29 + <u>Melphalan:</u> Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage): 9 mg/m² KOF p. o. Tag 1, 2, 3, 4 + <u>Prednison:</u> Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage): 60 mg/m² KOF p. o. Tag 1, 2, 3, 4</p> <p><i>Prämedikation vor der Infusion von Daratumumab:</i></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol (Acetaminophen) 650 bis 1.000 mg i.v. oder p. o. ca. 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion • Antihistaminikum (Diphenhydramin 25-50 mg i.v. oder p. o. oder ein Äquivalent eines H1-Blockers ca. 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion) • Dexamethason 20 mg i.v. oder p. o. ca. 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion. Substitutionen für Dexamethason sind erlaubt. An Tagen, an denen die Patienten die Dexamethason-Dosis in der Klinik erhalten, kann Prednison nicht zu Hause eingenommen werden • Leukotrien-Rezeptor-Antagonist (optional) an Tag 1 des 1. Zyklus: Montelukast 10 mg p. o. oder ein Äquivalent ca. 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion • Die orale Prämedikation kann am Tag der Daratumumab-Infusion außerhalb der Klinik eingenommen werden, vorausgesetzt die Gabe erfolgt 3 Stunden vor der Daratumumab-Infusion <p><i>Postmedikation nach der Infusion von Daratumumab:</i></p> <p>Für Patienten mit einem höheren Risiko für respiratorische Komplikationen (z. B. Patienten mit mildem Asthma oder COPD-Patienten mit FEV1 <80 %) soll folgende Postmedikation in Erwägung gezogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antihistaminikum (Diphenhydramin oder ein Äquivalent) • Leukotrien-Rezeptor-Antagonist (Montelukast oder ein Äquivalent) • Kurz wirkender β2-adrenerger Rezeptor-Agonist wie Salbutamol • Kontrollmedikation für Lungenerkrankungen (z. B. zu inhalierende Kortikosteroide ± lang-wirkender β2-adrenerger Rezeptor-Agonist bei Asthma, lang-wirkende Bronchodilatoren wie Tiotropium oder Salmeterol ± zu inhalierende Kortikosteroide für COPD-Patienten) <p>VMP-Arm:</p> <p><u><i>Bortezomib:</i></u> <i>Zyklus 1 (Länge: 42 Tage):</i> 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 <i>Zyklus 2-9 (Länge: 42 Tage):</i> 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 8, 22, 29 +</p> <p><u><i>Melphalan:</i></u> <i>Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage):</i> 9 mg/m² KOF p. o. Tag 1, 2, 3, 4 +</p> <p><u><i>Prednison:</i></u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage): 60 mg/m ² KOF p. o. Tag 1, 2, 3, 4
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS) <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrare • Anteil der Patienten mit einem sehr guten partiellen Ansprechen (very good partial response, VGPR) oder besser • Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen (complete response, CR) oder besser • Anteil der Patienten mit stringent komplettem Ansprechen (stringent complete response, sCR) • Anteil der Patienten mit minimaler Resterkrankung (minimal residual disease, (MRD)-Negativität) • Gesamtüberleben • PFS2 • Zeit bis zur Krankheitsprogression • Zeit bis zum (ersten) Ansprechen • Dauer des Ansprechens • Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie • Patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L) • Gesundheitsökonomische Nutzung und Ressourcen-Auslastung • Pharmakokinetik und Immunogenität von Daratumumab • Sicherheit und Verträglichkeit von Daratumumab in der Kombination mit VMP • Klinische Wirksamkeit von Daratumumab in Kombination mit VMP in Hochrisikogruppen <p>Explorative Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorhersagekraft von Biomarkern auf Ansprechen und Therapieresistenz • Beurteilung der Beständigkeit von MRD-Negativität <p>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</p> <p>Laborbestimmungen:</p> <p>Hämatologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1: Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36 • Zyklus 2-9: Tag 1, 22 • Zyklus 10+: Tag 1 • 30 Tage nach der letzten Dosis <p>Klinische Chemie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Zyklus 1: Tag 1, 22 • Zyklus 2-9: Tag 1, 22 • Zyklus 10+: Tag 1 • 30 Tage nach der letzten Dosis <p>Daratumumab-Pharmakokinetik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1: Tag 1 • Zyklus 3: Tag 1 • Zyklus 6: Tag 1 • 30 Tage nach der letzten Daratumumab-Dosis • 8 Wochen nach der letzten Daratumumab-Dosis <p>Daratumumab-Immunogenität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1: Tag 1 • 30 Tage nach der letzten Daratumumab-Dosis • 8 Wochen nach der letzten Daratumumab-Dosis <p>Biomarker-Erhebung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1: Tag 1 • 30 Tage nach der letzten Daratumumab-Dosis <p>Gewicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Zyklus 1: Tag 1 • Zyklus 2-9: Tag 1 • Zyklus 10+: Tag 1 • 30 Tage nach der letzten Daratumumab-Dosis <p>Vitalzeichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Zyklus 1: Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36 • Zyklus 2-9: Tag 1, 22 • Zyklus 10+: Tag 1 • 30 Tage nach der letzten Daratumumab-Dosis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ECOG:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Alle 3 Monate im 1. Jahr, danach alle 6 Monate bis zur Krankheitsprogression • Woche 8 und 16 nach Krankheitsprogression <p>Beurteilung des Krankheitsverlaufs: Serum-M-Protein (Elektrophorese), Serum-Immunfixation, 24-Stunden-Urin-M-Protein (Elektrophorese), 24-Stunden-Immunfixation, freie Leichtketten im Serum, Calcium, Albumin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Alle 3 Wochen im 1. Jahr, alle 4 Wochen im 2. Jahr, danach alle 8 Wochen bis zur Krankheitsprogression <p>β2-Mikroglobulin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung <p>Knochenmarkaspirat/-biopsie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Zur Bestätigung von sCR/CR, zur Beurteilung von MRD and zur Bewertung der Krankheitsprogression <p>Quantitative Bestimmung der Immunglobuline:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Zyklus 3: Tag 1 • Zyklus 5: Tag 1 • Zyklus 7: Tag 1 • Zyklus 9: Tag 1 • Zyklus 10+: alle 4 Monate bis zur Krankheitsprogression (Daratumumab Arm) • 30 Tage nach der letzten Dosis • Für den Vergleichsarm im ersten Jahr nach der letzten Dosis alle 3 Monate, danach alle 4 Monate bis zur Krankheitsprogression <p>Bewertung der Osteolysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Wenn klinisch indiziert <p>Extramedulläres Plasmozytom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Wenn möglich alle 6 Wochen durch den Prüfarzt, falls erforderlich alle 12 Wochen radiologisch <p>PRO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Alle 3 Monate im 1. Jahr (z. B. alle 12 Wochen beginnend mit Zyklus 1 Tag 1), danach alle 6 Monate (z. B. alle 24 Wochen) bis zur Krankheitsprogression, 8 Wochen und 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression <p>Erhebungen in der Follow-Up-Phase: Gesamtüberleben, PFS2, Sekundärmalignome, nachfolgende Myelomtherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression <p>Fortlaufende Erhebungen: Unerwünschte Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontinuierlich vom Zeitpunkt der unterschriebenen Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der letzten Studienmedikation <p>Begleitmedikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontinuierlich vom Zeitpunkt der unterschriebenen Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der letzten Studienmedikation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Im Rahmen des Amendments INT-4 wird das Zielkriterium „Zeit bis zum Ansprechen“ als sekundäres Ziel sowie das Zielkriterium Beständigkeit der MRD-Negativität als exploratives Ziel aufgenommen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlbestimmung basiert auf der Annahme eines medianen PFS für den VMP-Arm von etwa 21 Monaten. Es wird angenommen, dass die Zugabe von Daratumumab das Risiko für die Krankheitsprogression oder für den Tod um 27,6 %

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>reduzieren kann. Das entspricht einem Hazard Ratio (D-VMP vs. VMP) von 0,724, das wiederum einem medianen PFS von 29 Monaten für den D-VMP-Arm entspricht.</p> <p>Um dieses Hazard Ratio bei einer Teststärke von 85 % und einem Log-rank-Test mit einem 2-seitigem α von 0,05 zu erreichen, sind 360 PFS-Ereignisse erforderlich. Bei einer Rekrutierungsphase von 20 Monaten, einer Follow-Up-Phase von 21 Monaten und einer jährlichen Abbruch-Rate von 5 % beträgt die Stichprobe für diese Studie 700 (350 / Studienarm) Teilnehmer.</p> <p>Die Erhebung des Gesamtüberlebens wird fortgesetzt bis 382 Todesfälle eingetreten sind Probanden. Mit einer Teststärke von 80 % und einem Log-rank-Test mit einem 2-seitigem α von 0,05 kann so eine Reduktion des Todesrisikos um 27 % (Hazard Ratio 0,73) detektiert werden.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es sind 2 Interimsanalysen geplant.</p> <p>Die erste Interimsanalyse hat das Ziel, die Sicherheit zu bewerten. Sie erfolgt, wenn 100 Patienten über mindestens 2 Zyklen 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 216 PFS-Ereignissen (60% der erwarteten Ergebnisse). Bei einem $HR > 1$ wird die Studie abgebrochen.</p> <p>Die primäre PFS-Analyse erfolgt nach 360 PFS-Ereignissen, dies entspricht ungefähr dem Zeitpunkt von 200 Todesfällen für den Endpunkt OS. Die primäre PFS-Analyse wird nicht durchgeführt, wenn das Ergebnis für das PFS bereits zu der 2. Interimsanalyse positiv ist. In diesem Fall wird jedoch trotzdem eine Analyse als OS-Interimsanalyse (nach 200 Todesfällen) durchgeführt.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungssequenz wird mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird das IWRS verwendet, das für jeden Probanden 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 (Europa vs. andere) • Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Es wird das IWRS verwendet, das für jeden Probanden einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungssequenz wird mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird das IWRS verwendet, das für jeden Probanden einen individuellen Behandlungscode zuteilt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) verblindet (bei computeralgorithmus-basierter Auswertung) / nicht verblindet Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird für die Auswertungen ein validierter Computeralgorithmus verwendet. Dieser ermittelt entsprechend der IWMG Kriterien die Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression. Die Überprüfung aller Sicherheits- und Effektivitätsdaten der Interimsanalysen erfolgt durch ein unabhängiges Gremium (Independent Data Monitoring Committee, IDMC). Dieses besteht aus 2 Ärzten und 1 Statistiker, die nicht anderweitig an der Studie beteiligt sind.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle statistischen Hypothesentests und die 95 % KI werden 2-seitig durchgeführt. 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 O'Brien-Fleming- α -spending-Funktion ermittelt. Unter der Annahme, dass zur 2. Interimsanalyse 216 PFS-Ereignisse vorliegen, beträgt das zu verwendende α für die Interimsanalyse $\alpha=0,0076$ (2-seitig, 216 PFS-Ereignisse) und für die primäre PFS-Analyse $\alpha=0,0476$ (2-seitig, 360 PFS-Ereignisse). Wenn der beobachtete 2-seitige p-Wert kleiner als der mittels der O'Brien-Fleming-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Funktion angegebene p-Wert ist, ist die Überlegenheit von D-VMP im Vergleich zu VMP in Bezug auf das PFS belegt.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Wenn der primäre Endpunkt PFS statistisch signifikant ist, werden die folgenden sekundären Endpunkte sequentiell getestet (jeder mit einem 2-seitigen α von 0,05 unter Verwendung der hierarchischen Testmethode von Tang und Geller (161))</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gesamtansprechrage 2. Anteil der Patienten mit VGPR oder besser 3. Anteil der Patienten mit CR oder besser 4. Anteil der Patienten mit MRD-Negativität 5. Gesamtüberleben. <p>Die sekundären Endpunkte werden bei der 2. Interimsanalyse und der primären PFS-Analyse getestet. Die primäre PFS-Analyse wird nicht durchgeführt, wenn das Ergebnis für PFS bereits zu der 2. Interimsanalyse positiv ist.</p> <p>Das Signifikanzniveau der 2. Interimsanalyse und der primären PFS-Analyse wird spezifisch für jeden Endpunkt bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrage, Anteil VGPR oder besser, Anteil CR oder besser, Anteil MRD-Negativität: Es wird erwartet, dass der Anteil an Informationen zum Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse 80 % beträgt. Die α-spending-Funktion von O'Brien-Fleming, 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 Gesamtüberlebensanalyse zu bestimmen. Das α beträgt für die erste Auswertung des Gesamtüberlebens $\alpha=0,0001$. Wenn z. B. zum Zeitpunkt der zweiten Auswertung des Gesamtüberlebens 59 % der anvisierten Ereignisse eingetreten sind, beträgt das $\alpha=0,0295$. <p>Wenn die Nullhypothese für einen dieser Endpunkte bei der 2. Interimsanalyse nicht zurückgewiesen wird, werden alle oben aufgeführten Endpunkte nicht bis zum nächsten Analysezeitpunkt (z. B. primäre PFS-Analyse) getestet. Wenn die Nullhypothese für einen Endpunkt bei der 2. Interimsanalyse zurückgewiesen wird, wird sie</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>weiterhin zurückgewiesen und zu keinem späteren Zeitpunkt erneut getestet.</p> <p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (ITT-Population): Die Kaplan-Meier-Methode wird für die Abschätzung der Verteilung des PFS für jede Behandlungsgruppe herangezogen. Das mediane PFS mit dem zugehörigen 95 %-KI wird zur Verfügung gestellt. Zusätzlich werden die Anzahl und der Prozentsatz der Probanden mit Ereignis oder Zensierung berichtet. Die Kaplan-Meier-Kurve wird für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Der primäre Vergleich der Verteilung des Gesamt-PFS basiert auf einem stratifizierten Log-rank-Test. Der p-Wert des stratifizierten Log-rank-Test wird berichtet. Das Hazard Ratio und das 95 %-KI werden mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit Behandlung als einzige erklärende Variable berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren beinhalten das ISS-Stadium bei Screening (I vs. II vs. III), die Region (Europa vs. andere) und das Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Zusätzlich werden nach der Kaplan-Meier-Methode die 12-, 18- und 24-Monats-PFS-Raten mit dem zugehörigen 95 %KI für jede Behandlungsgruppe geschätzt. <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrates (ITT-Population und Population mit bewertbarem Ansprechen): Die Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) wird für jede Behandlungsgruppe bestimmt. Die Anzahl und der Prozentsatz der Probanden werden für die folgenden Kategorien für jede Behandlungsgruppe dargestellt: sCR, CR, sCR+CR, VGPR, sCR+CR+VGPR, PR, sCR+CR+VGPR+PR (=ORR), SD, PD, n. a. Das zugehörige exakte 95 %-KI wird zur Verfügung gestellt. Ein stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test wird angewendet, um den Behandlungsunterschied in der Gesamtansprechrates, dem Anteil an VGPR oder besser und dem Anteil an CR oder besser zu testen. Die Cochran-Mantel-Haenszel-Schätzung des Odds Ratio und dessen 95 %-KI sowie der p-Wert werden berichtet. Die Stratifizierungsfaktoren beinhalten das ISS-Stadium bei Screening (I vs. II vs. III), die Region (Europa vs. andere) und das Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). • Anteil der Probanden mit VGPR und besser, CR oder besser (ITT-Population und Population mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bewertbarem Ansprechen): siehe Gesamtansprechrage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Probanden mit MRD-Negativität (ITT-Population): Der Anteil der Probanden mit MRD-Negativität wird für jede Behandlungsgruppe bestimmt. Das korrespondierende exakte 95 %-KI wird berichtet. Für jeden Schwellenwert wird die stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-Schätzung des Odds Ratio und das 95 %-KI angegeben sowie der p-Wert aus Fishers exaktem Test. Die Stratifizierungsfaktoren beinhalten das ISS-Stadium bei Screening (I vs. II vs. III), die Region (Europa vs. andere) und das Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Zusätzlich wird der Anteil der Studienteilnehmer mit einer MRD-Negativität 12, 18, 24 und 30 Monate nach der ersten Gabe der Studienmedikation bestimmt. • Gesamtüberleben (ITT-Population): Die Kaplan-Meier-Methode wird für die Abschätzung der Verteilung des Gesamtüberlebens für jede Behandlungsgruppe herangezogen. Das mediane Gesamtüberleben mit dem zugehörigen 95 %-KI wird zur Verfügung gestellt. Zusätzlich werden die Anzahl und der Prozentsatz der Probanden mit Ereignis oder Zensierung berichtet. Weiterhin werden nach der Kaplan-Meier-Methode die 12-, 24- und 36-Monats-Gesamtüberlebensraten mit dem zugehörigen 95 %-KI für jede Behandlungsgruppe geschätzt. Aufgrund der erwarteten geringen Anzahl von Todesfällen bei der 2. Interimsanalyse wird die Verteilung des Gesamtüberlebens für die beiden Behandlungsgruppen mittels eines unstratifizierten Log-rank-Test verglichen. Es wird der p-Wert des unstratifizierten Log-rank-Test berichtet. Das Hazard Ratio und das korrespondierende 95 %-KI werden mittels eines unstratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit Behandlung als einzige erklärende Variable berechnet. Wenn die Nullhypothese für das Gesamtüberleben bei der 2. Interimsanalyse nicht zurückgewiesen wird, wird für das Gesamtüberleben bei der primären PFS-Analyse (360 PFS-Ereignisse) das α durch eine lineare α-spending-Funktion basierend auf der Anzahl der beobachteten Todesfälle zu diesem Zeitpunkt bestimmt ($\alpha=0,05 \cdot \text{Anzahl beobachteter Todesfälle} / \text{Anzahl der geplanten Todesfälle}$ (330) bei der finalen Gesamtüberlebens-Analyse) • PFS2:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>siehe PFS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Krankheitsprogression: siehe PFS • Zeit bis zum Ansprechen: Für Probanden mit einem bestätigten Ansprechen werden deskriptive Statistiken (n, Mittelwert, SD, Median und Spannweite) bereitgestellt, um die Zeit bis zum Ansprechen, die Zeit bis VGPR oder besser und die Zeit bis CR oder besser zusammenzufassen. • Dauer des Ansprechens: Es ist kein formaler statistischer Vergleich der Dauer des Ansprechens zwischen den beiden Behandlungsarmen geplant. Die Analyse der Dauer des Ansprechens basiert auf den Ergebnissen von Probandenn, die ein bestätigtes Ansprechen PR oder besser erreicht haben. Die mediane Dauer des Ansprechens und das zugehörige 95 %-KI werden nach der Kaplan-Meier-Methode für jede Behandlungsgruppe geschätzt. Die Kaplan-Meier-Kurven werden für jede Behandlungsgruppe bereitgestellt. • Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie (ITT-Population): Die Kaplan-Meier-Methode wird angewendet und eine Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Die mediane Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie mit dem zugehörigen 95 %-KI wird tabellarisch dargestellt. Das Hazard Ratio und das zugehörige 95 %-KI werden mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit der Behandlung als einzige erklärende Variable berechnet. Ein stratifizierter Log-rank-Test wird durchgeführt. • Funktionsstatus und Wohlbefinden (ITT-Population): Es werden die Erhebungsinstrumente EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L verwendet. Zu jedem Messzeitpunkt werden die Rücklaufquoten des jeweiligen Instruments basierend auf der erwarteten Anzahl ermittelt. Die Änderung zum Baseline-Wert wird für jede Behandlungsgruppe zu jedem Messzeitpunkt deskriptiv beschrieben. Ein 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 Probanden, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorliegt. Die Zeit bis zur Verbesserung wird unter Verwendung deskriptiver Statistiken wie Mittelwert, Standardabweichung, Median und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Spannweite zusammengefasst. Die Zeit bis zur Verschlechterung wird mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Das Hazard Ratio für D-VMP im Vergleich zu VMP und das damit verbundene 95 %-KI wird basierend auf dem stratifizierten Cox Proportional Hazard Modell durch den Stratifikationsfaktor bei Randomisierung berechnet. Der Tod infolge des Fortschreitens der Krankheit wird als Verschlechterung angesehen. (entspricht dem SAP, in den Dossieranalysen wird Tod nicht als Verschlechterung gewertet)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit (Safety-Population): Die Bewertung der Verträglichkeit erfolgt anhand von unerwünschten Ereignissen und klinischen hämatologischen und chemischen Labortests.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für die Wirksamkeitsendpunkte werden Analysen für folgende Subgruppen a priori definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht: männlich, weiblich • Alter: <75 Jahre, ≥75 Jahre • Ethnie: weiß, andere • Baseline-Kreatinin-Clearance: >60 ml/min, ≤60 ml/min • Baseline-Leberfunktion: normal, beeinträchtigt • Region: Europa, andere • ISS-Stadium: I, II, III • MM-Typ: IgG, Nicht-IgG • Zytogenetisches Risiko: Hochrisiko, Standardrisiko • ECOG-Performance Status: 0, ≥1 <p>Für die Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit werden Analysen für folgende Subgruppen a priori definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht: männlich, weiblich • Alter: <65 Jahre, 65 bis <75 Jahre, ≥75 Jahre • Ethnie: weiß, andere • Baseline-Kreatinin-Clearance: <30 ml/min, 30 bis <60 ml/min, 60 bis 90 ml/min, ≥90 ml/min • Baseline-Leberfunktion: normal, beeinträchtigt • Region: Europa, andere
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	<p>Anzahl der Probanden für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>1. Datenschnitt (12.06.2017)</p> <p>a) Randomisiert werden: D-VMP: n=350 VMP: n=356</p> <p>b) Tatsächlich behandelt werden: D-VMP: n=346 VMP: n=354</p> <p>c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt werden: D-VMP: n=350 VMP: n=356</p> <p>2. Datenschnitt (12.10.2017)</p> <p>a) Randomisiert werden: D-VMP: n=350 VMP: n=356</p> <p>b) Tatsächlich behandelt werden: D-VMP: n=346 VMP: n=354</p> <p>c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt werden: D-VMP: n=350 VMP: n=356</p> <p>3. Datenschnitt (12.06.2018)</p> <p>a) Randomisiert werden: D-VMP: n=350 VMP: n=356</p> <p>b) Tatsächlich behandelt werden: D-VMP: n=346 VMP: n=354</p> <p>d) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt werden: D-VMP: n=350 VMP: n=356</p> <p>4. Datenschnitt (24.06.2019)</p> <p>a) Randomisiert werden: D-VMP: n=350 VMP: n=356</p> <p>b) Tatsächlich behandelt werden: D-VMP: n=346 VMP: n=354</p> <p>c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt werden: D-VMP: n=350 VMP: n=356</p> <p>5. Datenschnitt (31.05.2023)</p> <p>a) Randomisiert werden: D-VMP: n=350 VMP: n=356</p> <p>b) Tatsächlich behandelt werden: D-VMP: n=346 VMP: n=354</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt werden: D-VMP: n=350 VMP: n=356
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>1. Datenschnitt (12.06.2017)</p> a) Randomisiert werden: D-VMP: n=350 VMP: n=356 b) Nicht behandelt werden: D-VMP: n=4 VMP: n=2 c) Abbruch der Behandlung: D-VMP: n=100 (Z1-9: 67, Z10+: 33) VMP: n=117 i. Krankheitsprogression: D-VMP: n=53 (Z1-9: 23, Z10+: 30) VMP: n=47 ii. Unerwünschtes Ereignis: D-VMP: n=17 (Z1-9: 17, Z10+: 0) VMP: n=33 iii. Tod: D-VMP: n=13 (Z1-9: 11, Z10+: 2) VMP: n=8 iv. Nichteinhaltung der Studienmedikation: D-VMP: n=11 (Z1-9: 10, Z10+: 1) VMP: n=15 v. Rücknahme der Einverständniserklärung: D-VMP: n=2 (Z1-9: 2, Z10+: 0) VMP: n=6 vi. Arztentscheidung: D-VMP: n=0 (Z1-9: 0, Z10+: 0) VMP: n=7 vii. Andere: D-VMP: n=4 (Z1-9: 4, Z10+: 0) VMP: n=1 <p>2. Datenschnitt (12.10.2017)</p> a) Randomisiert werden: D-VMP: n=350 VMP: n=356 b) Nicht behandelt werden: D-VMP: n=4 VMP: n=2 c) Abbruch der Behandlung: D-VMP: n=117 (Z1-9: 67, Z10+: 50) VMP: n=118 i. Krankheitsprogression: D-VMP: n=66 (Z1-9: 23, Z10+: 43) VMP: n=47 ii. Unerwünschtes Ereignis: D-VMP: n=19 (Z1-9: 17, Z10+: 2) VMP: n=34

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>iii. Tod: D-VMP: n=14 (Z1-9: 11, Z10+: 3) VMP: n=8</p> <p>iv. Nichteinhaltung der Studienmedikation: D-VMP: n=11 (Z1-9: 10, Z10+: 1) VMP: n=15</p> <p>v. Rücknahme der Einverständniserklärung: D-VMP: n=3 (Z1-9: 2, Z10+: 1) VMP: n=6</p> <p>vi. Arztentscheidung: D-VMP: n=0 (Z1-9: 0, Z10+: 0) VMP: n=7</p> <p>vii. Andere: D-VMP: n=4 (Z1-9: 4, Z10+: 0) VMP: n=1</p> <p>3. Datenschnitt (12.06.2018)</p> <p>a) Randomisiert werden: D-VMP:n=350 VMP: n=356</p> <p>b) Nicht behandelt werden: D-VMP:n=4 VMP: n=2</p> <p>c) Abbruch der Behandlung: D-VMP:n=152 (Z1-9: 68, Z10+: 84) VMP: n=118</p> <p>i. Krankheitsprogression: D-VMP: n=92 (Z1-9: 23, Z10+: 69) VMP: n=47</p> <p>ii. Unerwünschtes Ereignis: D-VMP: n=23 (Z1-9: 18, Z10+: 5) VMP: n=34</p> <p>iii. Tod: D-VMP: n=18 (Z1-9: 11, Z10+: 7) VMP: n=8</p> <p>iv. Nichteinhaltung der Studienmedikation: D-VMP: n=12 (Z1-9: 10, Z10+: 2) VMP: n=15</p> <p>v. Rücknahme der Einverständniserklärung: D-VMP: n=3 (Z1-9: 2, Z10+: 1) VMP: n=6</p> <p>vi. Arztentscheidung: D-VMP: n=0 (Z1-9: 0, Z10+: 0) VMP: n=7</p> <p>vii. Andere: D-VMP: n=4 (Z1-9: 4, Z10+: 0) VMP: n=1</p> <p>4. Datenschnitt (24.06.2019)</p> <p>a) Randomisiert werden: D-VMP:n=350 VMP: n=356</p> <p>b) Nicht behandelt werden: D-VMP:n=4</p>

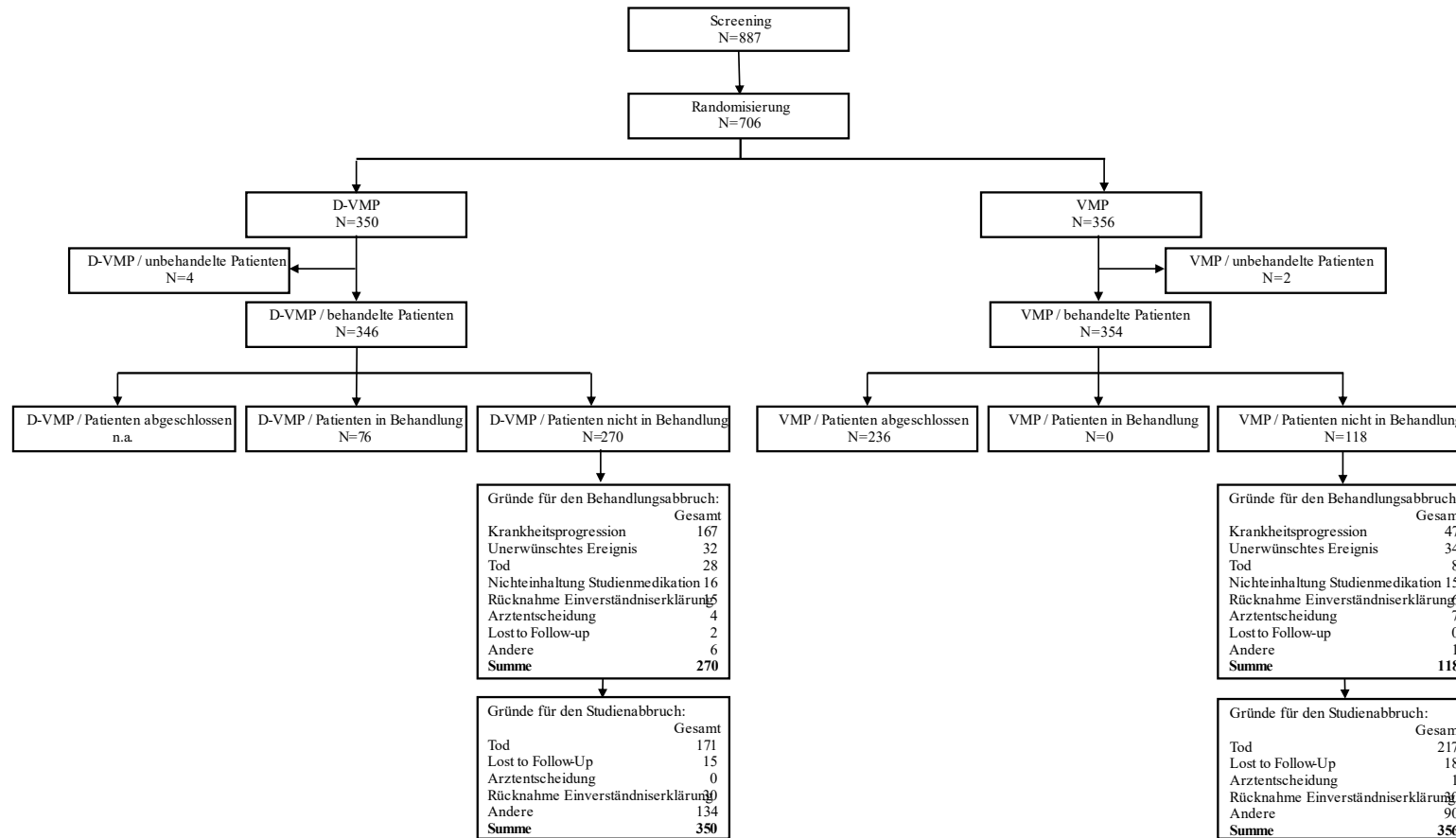
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>VMP: n=2</p> <p>c) Abbruch der Behandlung: D-VMP:n=200 VMP: n=118</p> <p>i. Krankheitsprogression: D-VMP: n=128 VMP: n=47</p> <p>ii. Unerwünschtes Ereignis: D-VMP: n=25 VMP: n=34</p> <p>iii. Tod: D-VMP: n=21 VMP: n=8</p> <p>iv. Nichteinhaltung der Studienmedikation: D-VMP: n=14 VMP: n=15</p> <p>v. Rücknahme der Einverständniserklärung: D-VMP: n=5 VMP: n=6</p> <p>vi. Arztentscheidung: D-VMP: n=1 VMP: n=7</p> <p>vii. Andere: D-VMP: n=6 VMP: n=1</p> <p>5. Datenschnitt (31.05.2023)</p> <p>a) Randomisiert werden: D-VMP:n=350 VMP: n=356</p> <p>b) Nicht behandelt werden: D-VMP:n=4 VMP: n=2</p> <p>c) Abbruch der Behandlung: D-VMP:n=270 VMP: n=118</p> <p>i. Krankheitsprogression: D-VMP: n=167 VMP: n=47</p> <p>ii. Unerwünschtes Ereignis: D-VMP: n=32 VMP: n=34</p> <p>iii. Tod: D-VMP: n=28 VMP: n=8</p> <p>iv. Nichteinhaltung der Studienmedikation: D-VMP: n=16 VMP: n=15</p> <p>v. Rücknahme der Einverständniserklärung: D-VMP: n=15 VMP: n=6</p> <p>vi. Arztentscheidung: D-VMP: n=4</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		VMP: n=7 vii. Andere: D-VMP: n=6 VMP: n=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 09.02.2015 (erster randomisierter Patient) 1. Interimsanalyse: nachdem 100 Probanden über 2 Zyklen behandelt worden sind oder die Studie verlassen haben 1. Datenschnitt (2. Interimsanalyse): 12.06.2017 2. Datenschnitt (120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt): 12.10.2017 3. Datenschnitt (1 Jahr nach dem 1. Datenschnitt): 12.06.2018 4. Datenschnitt (3. Interimsanalyse): 24.06.2019 5. Datenschnitt (Finaler Datenschnitt): 31.05.2023 Mediane Nachbeobachtungsdauer zum 1. Datenschnitt (ITT-Population): D-VMP-Arm: 16,89 Monate (0,1; 26,0) VMP-Arm: 16,23 Monate (0,1; 28,1) Gesamt: 16,49 Monate (0,1; 28,1) Mediane Nachbeobachtungsdauer zum 2. Datenschnitt (ITT-Population): D-VMP-Arm: 20,37 Monate (0,0; 30,2) VMP-Arm: 20,01 Monate (0,1; 32,1) Gesamt: 20,14 Monate (0,0; 32,1) Mediane Nachbeobachtungsdauer zum 3. Datenschnitt (ITT-Population): D-VMP-Arm: 27,96 Monate (0,0; 37,6) VMP-Arm: 27,43 Monate (0,1; 39,2) Gesamt: 27,79 Monate (0,0; 39,2) Mediane Nachbeobachtungsdauer zum 4. Datenschnitt: Gesamtüberleben (ITT-Population): D-VMP-Arm: 40,28 Monate VMP-Arm: 39,62 Monate Gesamt: 40,08 Monate Mediane Nachbeobachtungsdauer zum finalen Datenschnitt: Gesamtüberleben (ITT-Population): D-VMP-Arm: 87,03 Monate VMP-Arm: 85,88 Monate Gesamt: 86,73 Monate PRO-Endpunkte EQ-5D (ITT-Population): D-VMP-Arm: 33,87 Monate

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		VMP-Arm: 18,94 Monate Gesamt: 23,88 Monate PRO-Endpunkte EORTC QLQ-C30 (ITT-Population): D-VMP-Arm: 33,87 Monate VMP-Arm: 18,89 Monate Gesamt: 23,82 Monate Sicherheitsendpunkte (Safety-Population): D-VMP-Arm: 33,02 Monate VMP-Arm: 11,99 Monate Gesamt: 12,17 Monate
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend Zum 31.05.2023 wurde die finale OS-Analyse durchgeführt. Die eCRF Datenerhebung endet mit dieser finalen OS-Analyse und die klinische Datenbank wird geschlossen. Um zu ermöglichen, dass Probanden weiterhin Zugang zur Studienmedikation haben, wird die Studie fortgeführt -bis alle Probanden, die die Studienmedikation nach der finalen OS Analyse noch erhalten und davon profitieren, diese auch anders beziehen können; -bis alle Probanden die Studienmedikation beendet haben; -oder, wenn die ersten beiden Punkte nicht eintreten, bis Juli 2024, je nachdem was zuerst eintritt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>Abkürzungen: AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: absolute Neutrophilenzahl; ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); AST: Aspartat-Aminotransferase; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease); CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); D: Daratumumab; dl: Deziliter; d. h.: das heißt; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; eCRF: electronic case report form; 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; HR: Hazard Ratio; IAT: indirekter Antiglobulin-Test (indirect Antiglobulin Test); 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); ITA: Italien; ITT: Intention to treat; i.v.: intravenös; IWRS: Interactive Web Response System; JPN: Japan; KI: Konfidenzintervall; KOF: Körperoberfläche; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; l: Liter; M-Protein: Monoklonales Protein; m²: Quadratmeter; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; min: Minute; mg: Milligramm; MGUS: Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance); MM: Multiples Myelom; mmol: Millimol; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; n. a.: nicht angegeben; NCI: National Cancer Institute; NYHA: New York Heart Association; ORR: Gesamtansprechrage (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); 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; rHuPH20: Rekombinante humane Hyaluronidase PH20 (recombinant human hyaluronidase PH20); s.c.: subkutan; sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); SD: stabile Erkrankung (Stable Disease); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SPEP: Serumproteinelektrophorese; ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); UPEP: Urinproteinelektrophorese; vgl.: vergleiche; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison; WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization); Z: Zyklus; z. B.: zum Beispiel.</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; N: Anzahl Patienten in der Population, VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Abbildung 4-340: Flowchart zur Studie ALCYONE (Finaler Datenschnitt: 31.05.2023)

Consort für die Studie OCTANS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Zielsetzung und Fragestellung: Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit durch die Zugabe von Daratumumab (D) zu der Kombination aus Bortezomib, Melphalan und Prednison (VMP) mit derjenigen von VMP alleine bei erwachsenen Patienten mit unbehandeltem Multiplen Myelom im Asien-Pazifik Raum, die nicht für eine Hochdosischemotherapie und eine ASCT geeignet sind.</p> <p>Zielsetzung der Studie ist es, zu bestätigen, dass D-VMP in der Asien-Pazifik Population eine vergleichbare Wirksamkeit hat, wie in der Studie ALCYONE gezeigt wurde. Zusätzlich sollen Sicherheitsdaten zu Daratumumab für die Asien-Pazifik Population gesammelt werden.</p> <p>Hypothese: Unter Zugabe von Daratumumab erreichen mehr Patienten ein sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR) oder besser im Vergleich zu einer Therapie mit VMP bei erwachsenen Patienten im Asien-Pazifik Raum mit unbehandeltem Multiplen Myelom, die nicht für eine Hochdosischemotherapie und eine ASCT geeignet sind</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: Randomisiert Zuteilungsverhältnis: 2:1 Randomisierungseinheiten: Probanden Stratifizierung der Randomisierung: ISS zum Zeitpunkt des Screenings (I vs. II vs. III), Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)</p> <p>Verblindung: Offen</p> <p>Studiendesign: Zweiarmig, parallel, aktiv-kontrolliert</p> <p>Studienorganisation: Multizentrisch</p> <p>Studienphase:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Phase III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Datum des Ursprungs-Protokolls: 28.03.2017</p> <p>Amendment 1 (21.11.2017):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung der Definition der Hochrisiko-Gruppe • Aktualisierung mit Resultaten aus einer präspezifizierten Interimsanalyse der Studie MMY3007 • Änderung der Stichprobengröße basierend auf den Annahmen aus neuen Daten aus der Studie MMY3007 • Herstellung von Konsistenz zwischen dem Fließtext und dem Time and Events Schedule • Aktualisierung der Beschreibung der Überwachung von Patienten mit einem höheren Risiko für Komplikationen der Atemwege • Klarstellung der Beschreibung des Zeitpunkts für den klinischen Cut-Off und des Studienendes • Klarstellung des Einschlusskriteriums für messbare Erkrankung bei Patienten mit Leichtketten-Abnormalitäten • Klarstellung des Einschlusskriteriums, dass Transfusionen zur Erreichung des minimal benötigten Hämoglobins nicht gestattet sind • Änderung der zu verwendenden Version des NCI-CTCAE von Version 4.0 zur zuletzt verfügbaren Version • Entfernung des sich wiederholenden Ausschlusskriteriums #19, da dessen Inhalt im Ausschlusskriterium #15 abgedeckt ist • Klarstellung der Verwendung von Melphalan und Prednison in den Studienzentren • Aktualisierung der Gesamtblutmenge, die während der Studie gemäß Laborhandbuch gesammelt wird • Möglichkeit während des Screenings alternativ das Zentrallabor beauftragen zu können, falls kein lokales Labor verfügbar ist, das Knochenmarkaspirate/Biopsien testen kann. Außerdem Hinzufügen und Klarstellung der Krankheitscharakterisierung und Techniken zur Analyse der Zytogenetik • Korrektur typografischer Fehler im Abschnitt zur Dokumentation extramedullärer Plasmazytome

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass Patienten mit VGPR und vermuteter Daratumumab-Interferenz im Rahmen der MRD-Beobachtung als explorativem Endpunkt zu den Teilnehmern, die eine CR aufrechterhalten gezählt werden • Entfernung des Abschnitts zum Berichten erwarteter Ereignisse • Übernehmen von Standardformulierungen der Daratumumab-Protokolle • Korrektur kleinerer Fehler <p>Amendment 2 (24.01.2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung der Ausschlusskriterien zur Klarstellung der Definition von „seropositiv“ bei HBV • Einfügen eines Unterabschnitts zur Handhabung einer HBV-Reaktivierung • Aktualisierung der Informationen zur HBV-Testung • Klarstellung der Zeitpunkte für eine HV-Testung • Klarstellung, dass der Harnsäure Wert im Blut ein akzeptabler Ersatz für Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) Messungen ist, um die Nierenfunktion zu bewerten • Der korrekte Hyperlink für CYP3A-Inhibitoren und Induktoren wurde eingefügt • Zur Wahrung der Konsistenz mit globalen Phase 3 Studien mit Daratumumab, wurde die zu verwendende Version der NCI-CTCAE auf Version 4.03 geändert • Abbilden, dass es eine Namensänderung des Test-Assays auf Daratumumab IFE Interferenz gab und wie die Ergebnisse zu interpretieren sind • Korrektur typografischer Fehler bei den Kriterien im Anhang 2 ISS, damit diese mit der NCCN-Leitlinie übereinstimmen • Korrektur kleinerer Fehler <p>Amendment 3 (15.05.2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung des Schwellenwerts der geschätzten CrCl von 40 auf 30 mL/min • Konkretisierung der Startdosis von Melphalan bei Patienten mit einem Serumkreatininwert > 2 mg/dL zu Baseline. Wenn der Serumkreatininwert zu Baseline > 2 mg/dL

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>beträgt, muss die Startdosis von Melphalan modifiziert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung, dass die Hepatitis B und C Serologie und der HBV DNA Test lokal/zentral durchgeführt werden soll • Ergänzung von Anweisungen zur Messung des Myelom-Proteins im Serum und Urin • Aktualisierung des Kriteriums für klinisch bedeutsame Herzerkrankungen • Klarstellung und Korrektur eines Schreibfehlers in Anhang 2 ISS • Korrektur kleinerer Fehler <p>Amendment 4 (24.06.2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gibt Patienten, die Daratumumab i.v. bekommen, die Option an Tag 1 jedes Zyklus im Ermessen des Prüfarztes auf Daratumumab s.c. zu wechseln • Infusionsreaktionen sind systemische Reaktionen auf die Verabreichung von Daratumumab, unabhängig von der Darreichungsform • Die subkutane Darreichung von Daratumumab ist mit Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert • Eliminierung der Möglichkeit von Inkonsistenzen zwischen der NCI-CTCAE Versionsnummerierung, die im Protokoll verwendet wird, und den Standardbeschreibungen der Schweregrade im Protokoll • Überarbeitungen mit dem Ziel, Sachverhalte klarzustellen und/oder Übereinstimmung mit den Formulierungen im gesamten Daratumumab-Studienprogramm zu schaffen • Ergänzung einer zusätzlichen Sicherheitsanalyse zur Unterstützung der Zulassung von Daratumumab s.c. in China • Klarstellung der Rolle des IDMC bei der Datenüberprüfung in Folge der Datenbankschließung für die primäre Analyse • Korrektur kleinerer Fehler, redaktioneller Aspekte und Veränderungen mit dem Ziel Sachverhalte klarzustellen bzw. Konsistenz zu wahren <p>Amendment 5 (02.09.2021)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass die Standorte über die finale Analyse informiert werden, die das Ende der eCRF-Datenerhebung darstellt. • Die finale Analyse unterscheidet sich vom Studienende, daher wurde eine Definition bezüglich des Studienendes der Klarheit halber ergänzt. • Klärung des Zugangs zu Studienmedikamenten nach der finalen Analyse bis zum Studienende für diejenigen Studienteilnehmer, die von der Studienbehandlung profitieren. • Bereitstellung einer wissenschaftlichen Begründung für die fortlaufende Erhebung von Sicherheitsdaten für diejenigen Studienteilnehmer, die nach der finalen Analyse bis zum Studienende weiter behandelt werden. Diese Berichterstattung erfolgt ausschließlich über die globale medizinische Sicherheitsdatenbank des Sponsors. • Klärung der Anforderungen an die Studienbeurteilung und Datenberichterstattung in Bezug auf die finale Analyse. • Studienteilnehmer, die während der Studie versterben, werden nicht aus der Studie genommen. Der Text wurde in Einklang mit anderen Studienprogrammen zu Daratumumab aktualisiert. • Klärung erlaubter/verbotener Impfungen. • Ergänzung von Text über den Abbruch der Studie durch den Sponsor. • Klärung des Wechsels von zentralen zu lokalen Laboruntersuchungen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mindestalter: 18 Jahre alt (oder Vorliegen einer gesetzlichen Volljährigkeit laut Gerichtsbarkeit in der die Studie durchgeführt wird) 2. Dokumentiertes Multiples Myelom, das die diagnostischen Kriterien (erhöhtes Calcium, Niereninsuffizienz, Anämie und Knochenanomalien gemäß der IMWG-Kriterien) erfüllt, monoklonale Plasmazellen im Knochenmark ≥ 10 % oder Vorliegen eines durch Biopsie nachgewiesenen Plasmozytoms und messbare Erkrankung, erhoben durch das Zentrallabor und definiert durch eines der folgenden Kriterien:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> a. Serum-M-Protein $\geq 1,0$ g/dl (≥ 10 g/l) oder $\geq 0,5$ g/dl (≥ 5 g/l) bei Patienten mit IgA, IgD, IgE oder IgM-Myelom, oder b. Urin-M-Protein ≥ 200 mg/24 Stunden oder 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) <p>3. Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die als Kandidaten für eine Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen durch</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Alter ≥ 65 Jahre b. Alter < 65 Jahre bei Vorhandensein von bedeutenden Komorbiditäten, die einen negativen Einfluss auf die Verträglichkeit der Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation haben (Überprüfung und Genehmigung durch den Sponsor vor Randomisierung erforderlich) <p>4. ECOG-PS 0, 1 oder 2</p> <p>5. Die klinischen Laborwerte des Patienten müssen vor der Behandlung die folgenden während der Screening-Phase erhobenen Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Hb-Wert $\geq 7,5$ g/dl ($\geq 4,65$ mmol/l; die vorherige Gabe von Bluttransfusionen oder rekombinant humanem Erythropoetin ist zulässig, Transfusionen innerhalb von 14 Tagen vor der im Rahmen des Screenings durchgeführten Testung der Laborwerte sind nicht zulässig) b. ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ (die Gabe von GCSF ist zulässig) c. AST $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ d. ALT $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ e. Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (Ausnahme: Patienten mit angeborener Bilirubinämie, wie z. B. Gilbert-Syndrom: direktes Bilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$) f. Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min (bestimmt durch Cockcroft-Gault Formel oder EGFR (MDRD oder CKD-EPI)) g. Korrigiertes Serum-Calcium ≤ 14 mg/dl ($\leq 3,5$ mmol/l) oder freies ionisiertes Calcium $\leq 6,5$ mg/dl ($\leq 1,6$ mmol/l) h. Thrombozyten $\geq 70 \times 10^9/l$ für Probanden, bei denen < 50 % der kernhaltigen Zellen des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Knochenmarks Plasmazellen sind, anderenfalls Thrombozyten $>50 \times 10^9/l$ (Transfusionen sind nicht zulässig, um diese minimale Thrombozytenzahl zu erreichen)</p> <p>6. Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung von jedem Probanden (oder von dessen gesetzlich zulässigem Vertreter), die bescheinigt, dass der Probanden den Zweck und die in der Studie erforderlichen Maßnahmen versteht und bereit ist, an der Studie teilzunehmen.</p> <p>7. Frauen im gebärfähigen Alter müssen sich verpflichten, entweder auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr zu verzichten oder gleichzeitig 2 Methoden zuverlässiger Kontrazeption zu verwenden. Dies beinhaltet eine hochgradig effektive Form der Verhütung (Tubenligatur, Intrauterinpeessare, hormonelle Verhütung [Antibabypille, Spritzen, Hormonpflaster, Vaginalringe oder Implantate] oder eine Vasektomie des Partners) und eine weitere effektive Verhütungsmethode (Latex- oder synthetische Kondome für den Mann, Diaphragma oder Portiokappe). Die Verhütung muss 4 Wochen vor der initialen Dosis beginnen. Zuverlässige Kontrazeption ist auch dann angezeigt, wenn in der Vergangenheit eine Unfruchtbarkeit bestand, es sei denn diese ist auf eine Hysterektomie zurückzuführen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Screening-Phase 14 Tage vor Randomisierung einen negativen Schwangerschaftstest (Serum oder Urin) vorweisen</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>1. Patienten mit Diagnose einer primären Amyloidose, einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder eines Smoldering Multiplen Myeloms. Eine MGUS ist definiert durch die Anwesenheit von M-Protein $<3 \text{ g/dl}$, Abwesenheit von lytischen Knochenläsionen, Anämie, Hyperkalzämie und Niereninsuffizienz in Folge des M-Proteins, bei Vorliegen eines Anteils Plasmazellen im Knochenmark von $\leq 10 \%$ (160). Ein Smoldering Multiples Myelom ist definiert als asymptomatisches Multiples Myelom ohne Beeinträchtigung von Gewebe und Organen und ohne Organschäden(160)</p> <p>2. Patienten mit Diagnose Morbus Waldenström oder anderen Zuständen, in denen bei fehlender</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>klonaler Plasmazellinfiltration mit lytischen Knochenläsionen das IgM M-Protein präsent ist</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Patienten mit einer vorangegangenen oder aktuellen systemischen Therapie oder Stammzelltransplantation zur Behandlung des Multiplen Myeloms; eine Ausnahme ist die kurze Notfallbehandlung mit Kortikosteroiden (Äquivalent von Dexamethason 40 mg/Tag für maximal 4 Tage) vor der Behandlung 4. Patienten mit peripherer Neuropathie oder neuropathischen Schmerzen CTCAE-Grad ≥ 2 (NCI CTCAE Version 4.03) 5. Maligne Vorerkrankungen (außer Multiples Myelom) innerhalb der letzten 3 Jahre vor der Randomisierung (Ausnahmen: Plattenepithelkarzinom sowie Basalzellkarzinom der Haut, Karzinom in situ der Zervix oder der Brust, oder maligne Erkrankungen, die nach Meinung des Prüfarztes und in Übereinstimmung mit dem medizinischen Monitor der Studie, als geheilt gelten und nur ein minimales Risiko eines Rezidivs innerhalb der nächsten 3 Jahre haben) 6. Strahlentherapie innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung 7. Plasmapherese innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung 8. Hinweis auf klinische Anzeichen einer meningealen Beteiligung des Multiplen Myeloms 9. Eine der folgenden Beschwerden: <ol style="list-style-type: none"> a. Bekannte COPD mit einem FEV1 < 50 % des erwarteten Normwertes (Ein FEV1-Test ist für Patienten erforderlich, bei denen eine COPD vermutet wird; Patienten mit FEV1 < 50 % des erwarteten Normwertes müssen ausgeschlossen werden) b. Vorliegendes moderates oder schweres Asthma innerhalb der letzten 2 Jahre oder unkontrolliertes Asthma unabhängig von der Klassifikation (Patienten mit kontrolliertem intermittierendem Asthma oder kontrolliertem persistierendem milden Asthma können in die Studie eingeschlossen werden) 10. Patient ist <ol style="list-style-type: none"> a. seropositiv für Hepatitis B (definiert als positiver Test für HBsAg). Bei Patienten mit überstandener Infektion (d. h. Patienten, die HBsAg negativ sind, aber positiv für Anti-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>HBc und/oder Anti-HBs) muss mittels PCR-Test die HBV-DNA-Spiegel überprüft werden. PCR positive Patienten werden ausgeschlossen. AUSNAHME: Patienten, bei denen der serologische Befund auf eine HBV-Impfung schließen lässt (Anti-HBs-Positivität als einziger serologischer Marker) UND eine vorherige HBV-Impfung bekannt ist, müssen nicht mittels PCR auf HBV DNA getestet werden.</p> <p>b. Aktive Infektion mit Hepatitis C. Serologischer Test auf Hepatitis während des Screenings ist erforderlich. Wenn der Hepatitis C Antikörpertest positiv ist, muss ein RNA PCR-Test durchgeführt werden und ein negatives Ergebnis vor Randomisierung bestätigt werden.</p> <p>c. bekannt seropositiv auf HIV.</p> <p>11. Patienten mit gleichzeitig auftretenden medizinischen oder psychischen Störungen oder Erkrankungen (z. B. aktive systemische Infektion, unkontrollierte Diabetes, akute, diffus infiltrative Lungenerkrankungen), die wahrscheinlich die Verfahren in der Studie und die Studienergebnisse beeinträchtigen können oder die nach Meinung des Prüfarztes eine Gefahr für die Teilnahme an der Studie darstellen</p> <p>12. Patienten mit klinisch bedeutsamer Herzerkrankung, einschließlich:</p> <p>a. Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung oder instabile oder unkontrollierte Erkrankung / Störung, die mit der Herzfunktion in Zusammenhang steht oder diese beeinflusst (z. B. instabile Angina, kongestive Herzinsuffizienz, NYHA III-IV)</p> <p>b. unkontrollierte Herzrhythmusstörungen</p> <p>c. 12-Kanal-EKG bei Screening, das eine frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc) >470 ms zeigt</p> <p>13. Patienten mit bekannten Allergien, Überempfindlichkeit oder Intoleranz gegenüber Bor, Mannitol, Kortikosteroiden, monoklonale Antikörper oder Humanproteine oder deren Hilfsstoffe (vgl. die jeweiligen Packungsbeilagen oder die Investigator's Brochure) oder bekannte Empfindlichkeit gegenüber aus Säugetieren gewonnenen Produkten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>14. Patienten mit einer Plasmazell-Leukämie (gemäß WHO-Kriterien: ≥ 20 % Zellen im peripheren Blut mit einer absoluten Plasmazell-Zahl von $\geq 2 \times 10^9/l$) oder POEMS-Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen)</p> <p>15. Bekannte oder erwartete Unfähigkeit des Patienten, das Studienprotokoll einzuhalten (z. B. wegen Alkoholismus, Drogenabhängigkeit oder psychischer Störungen). Der Patient ist in einem Zustand, in dem nach Einschätzung des Prüfarztes eine Teilnahme an der Studie nicht im Interesse des Patienten wäre (z. B. Beeinträchtigung des Wohlbefindens) oder der die Einhaltung der protokoll-spezifischen Maßnahmen hindern, eingrenzen oder stören könnte. Patienten, die nicht erlaubte Medikamente einnehmen, sind ebenfalls auszuschließen</p> <p>16. Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung ein Prüfprodukt (einschließlich Prüfimpfstoffe) erhalten oder ein invasives Medizinprodukt zur Prüfung verwendet haben oder Patienten, die derzeit in einer interventionellen Prüfstudie eingeschlossen sind</p> <p>17. Schwangere oder stillende Frauen, oder Frauen, die während der Studie oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Gabe aller Komponenten der Studienmedikation eine Schwangerschaft planen.</p> <p>18. Männer, die während der Studie oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Gabe aller Komponenten der Studienmedikation planen ein Kind zu zeugen</p> <p>19. Patienten, die einen größeren chirurgischen Eingriff (z. B. Eingriffe, die unter Vollnarkose durchgeführt werden müssen) binnen 2 Wochen vor Randomisierung hatten oder noch nicht wieder vollständig genesen sind oder Patienten, die einen Eingriff während der Studienteilnahme oder innerhalb von zwei Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation planen. Kyphoplastie und Vertebroplastie gelten nicht als größerer chirurgischer Eingriff. Patienten, die einen chirurgischen Eingriff unter Lokalanästhesie planen, können eingeschlossen werden</p> <p>20. Impfung mit einem attenuierten Lebendimpfstoff innerhalb von 4 Wochen vor</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der ersten Verabreichung der Studienmedikation.</p> <p>21. Auftreten von Magen-Darm-Erkrankungen, die die Resorption von oralen Medikamenten signifikant verändern können.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Prüfarztleiter: Jianxiang Wang, MD-Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Tianjin, China; Jian Hou, MD-Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University, School of Medicine, Shanghai, China.</p> <p>Teilnehmende Länder (Anzahl Standorte): China (26), Hong Kong (1), Südkorea (7), Malaysia (2), Taiwan (3)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Screeningphase: Bis zu 21 Tage vor Randomisierung</p> <p>Behandlungsphase: Die 1. Dosis wird innerhalb von 72 Stunden nach Randomisierung gegeben</p> <p>D-VMP-Arm:</p> <p><u>Daratumumab:</u> Zyklus 1 (Länge: 42 Tage): 16 mg/kg KG i.v. oder 1800 mg s.c. Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36 Zyklus 2-9 (Länge: 42 Tage): 16 mg/kg KG i.v. oder 1800 mg s.c. Tag 1, 22 ab Zyklus 10 (Länge: 28 Tage): 16 mg/kg KG i.v. oder 1800 mg s.c. Tag 1 +</p> <p><u>Bortezomib:</u> Zyklus 1 (Länge: 42 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 Zyklus 2-9 (Länge: 42 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 8, 22, 29 +</p> <p><u>Melphalan:</u> Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage): 9 mg/m² KOF p. o. Tag 1, 2, 3, 4 +</p> <p><u>Prednison:</u> Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage): 60 mg/m² KOF p. o. Tag 1, 2, 3, 4</p> <p><i>Prämedikation vor der Infusion von Daratumumab:</i> Um Reaktionen in Zusammenhang mit einer Infusion möglichst zu verhindern, erhalten alle Patienten die folgende Medikation 1 bis 3 Stunden vor jeder Verabreichung der Studienmedikation (1 Stunde vorher ist präferiert).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Antipyretikum: Paracetamol (Acetaminophen) 650 bis 1.000 mg i.v. oder p. o. • Antihistaminikum (Diphenhydramin 25-50 mg i.v. oder p. o. oder ein Äquivalent. Die Verwendung von Promethazin i.v. soll vermieden werden. • Dexamethason 20 mg i.v. (präferiert) oder p. o. Substitutionen für Dexamethason sind erlaubt. An Tagen, an denen die Patienten die Dexamethason-Dosis in der Klinik erhalten, kann Prednison nicht zu Hause eingenommen werden. • Leukotrien-Rezeptor-Antagonist (optional) an Tag 1 des 1. Zyklus und kann im Ermessen des Prüfarztes bis zu 24 Stunden vorher verabreicht werden: Montelukast 10 mg p. o. oder ein Äquivalent <p>Die orale Prämedikation kann am Tag der Daratumumab-Infusion außerhalb der Klinik eingenommen werden, vorausgesetzt die Einnahme erfolgt innerhalb von 3 Stunden vor der Daratumumab-Infusion.</p> <p><i>Postmedikation nach der Infusion von Daratumumab:</i></p> <p>Für Patienten mit einem höheren Risiko für respiratorische Komplikationen (z. B. Patienten mit mildem Asthma oder COPD-Patienten mit FEV1 <80 %) soll folgende Postmedikation in Erwägung gezogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antihistaminikum (Diphenhydramin oder ein Äquivalent) • Leukotrien-Rezeptor-Antagonist (Montelukast oder ein Äquivalent) • Kurz wirkender 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 COPD-Patienten) <p>VMP-Arm:</p> <p><i>Bortezomib:</i></p> <p>Zyklus 1 (Länge: 42 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32</p> <p>Zyklus 2-9 (Länge: 42 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 8, 22, 29</p> <p>+</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Melphalan:</u> Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage): 9 mg/m² KOF p. o. Tag 1, 2, 3, 4 +</p> <p><u>Prednison:</u> Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage): 60 mg/m² KOF p. o. Tag 1, 2, 3, 4</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einem sehr guten partiellen Ansprechen (very good partial response, VGPR) oder besser <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionfreies Überleben (PFS) • Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie • Gesamtansprechrate • Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen (complete response, CR) • Anteil der Patienten mit stringent komplettem Ansprechen (stringent complete response, sCR) • Zeit bis zum (ersten) Ansprechen • Dauer des Ansprechens • Gesamtüberleben • Zeit bis zur Krankheitsprogression • Zeit bis zum Erreichen eines sehr guten partiellen Ansprechens (VGPR) oder besser • Dauer des sehr guten partiellen (VGPR) oder besseren Ansprechens • Patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L) • Immunogenität von Daratumumab • Sicherheit und Verträglichkeit von Daratumumab in der Kombination mit VMP • Klinische Wirksamkeit von Daratumumab in Kombination mit VMP in Hochrisikogruppen <p>Explorative Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik • Anteil der Patienten mit minimaler Resterkrankung (minimal residual disease, (MRD)-Negativität)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Beurteilung der Beständigkeit von MRD-Negativität • Patientenpräferenzen bezüglich der Darreichungsform <p>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</p> <p>Laborbestimmungen:</p> <p>Hämatologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Zyklus 1: Tag 1, 8, 15 (nur Arm B), 22, 29, 36 (nur Arm B) • Zyklus 2-9: Tag 1, 22 • Zyklus 10+: Tag 1 • 30 Tage nach der letzten Dosis <p>Klinische Chemie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Zyklus 1: Tag 1, 22 • Zyklus 2-9: Tag 1, 22 • Zyklus 10+: Tag 1 • 30 Tage nach der letzten Dosis <p>Daratumumab-Pharmakokinetik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1: Tag 1 • Zyklus 2: Tag 1 • Zyklus 10: Tag 1 • Zyklus 15: Tag 1 • 30 Tage nach der letzten Daratumumab-Dosis • 8 Wochen nach der letzten Daratumumab-Dosis <p>Daratumumab-Immunogenität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1: Tag 1 • Zyklus 10: Tag 1 • Zyklus 15: Tag 1 • 30 Tage nach der letzten Daratumumab-Dosis • 8 Wochen nach der letzten Daratumumab-Dosis <p>Gewicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1: Tag 1 • Zyklus 2-9: Tag 1 • Zyklus 10+: Tag 1 • 30 Tage nach der letzten Daratumumab-Dosis <p>Vitalzeichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Zyklus 1: Tag 1, 8, 15 (nur Arm B), 22, 29, 36 (nur Arm B) • Zyklus 2-9: Tag 1, 22 • Zyklus 10+: Tag 1 • 30 Tage nach der letzten Daratumumab-Dosis <p>ECOG:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Alle 3 Monate im 1. Jahr, danach alle 6 Monate bis zur Krankheitsprogression • Woche 8 und 16 nach Krankheitsprogression <p>Beurteilung des Krankheitsverlaufs: Serum-M-Protein (Elektrophorese), Serum-Immunfixation, 24-Stunden-Urin-M-Protein (Elektrophorese), 24-Stunden-Immunfixation, freie Leichtketten im Serum, Calcium, Albumin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Alle 3 Wochen im 1. Jahr, alle 4 Wochen im 2. Jahr, danach alle 8 Wochen bis zur Krankheitsprogression <p>β2-Mikroglobulin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung <p>Knochenmarkaspirat/-biopsie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Zur Bestätigung von sCR/CR, zur Beurteilung von MRD. Bei Patienten mit anhaltendem sCR/CR wird ein zusätzliches Knochenmarksaspirat zu Monat 12, 18, 24 und 30 (+ 2 Monate) nach der ersten Dosis entnommen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Quantitative Bestimmung der Immunglobuline:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Zyklus 1-9: Alle 2 Zyklen ab Zyklus 1 • Zyklus 10+: alle 3 Zyklen bis zur Krankheitsprogression (Daratumumab Arm) • 30 Tage nach der letzten Dosis <p>Bewertung der Osteolysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Wenn klinisch indiziert <p>Extramedulläres Plasmozytom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Wenn möglich alle 6 Wochen durch den Prüfarzt, falls erforderlich alle 12 Wochen radiologisch <p>PRO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Alle 3 Monate im 1. Jahr (d.h.. alle 12 Wochen beginnend mit Zyklus 1 Tag 1), danach alle 6 Monate (d.h.. alle 24 Wochen) bis zur Krankheitsprogression, 8 Wochen und 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression <p>Erhebungen in der Follow-Up-Phase: Gesamtüberleben, Sekundärmalignome, nachfolgende Myelomtherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression <p>Fortlaufende Erhebungen: 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Begleitmedikationen: <ul style="list-style-type: none"> • Kontinuierlich vom Zeitpunkt der unterschriebenen Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der letzten Studienmedikation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlbestimmung basiert auf der Annahme, dass 50 % der Patienten im VMP-Arm ein sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR) oder besser erreichen.</p> <p>Basierend auf den Daten der Studie MMY3007 (ALCYONE) wird angenommen, dass die Zugabe von Daratumumab diesen Wert um 20 % verbessert (Verbesserung von 50 % auf 70 %). Dies vorausgesetzt werden mit einem Randomisierungsverhältnis von 2:1, etwa 210 Teilnehmer (70 im VMP-Arm und 140 im D-VMP-Arm) benötigt, um mit einer Teststärke von 80 % diesen Effekt mit einem Cochran-Mantel-Haenszel (CHM) Test (2-seitiges α von 0,05) zeigen zu können.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es sind 2 Interimsanalysen geplant.</p> <p>Die erste Interimsanalyse hat das Ziel, die Sicherheit zu bewerten. Sie erfolgt, wenn 60 Patienten über mindestens 1 Zyklus behandelt worden sind oder die Behandlung abgebrochen haben.</p> <p>Die primäre Analyse erfolgt 6 Monate nachdem der letzte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat.</p> <p>Die zweite Interimsanalyse ist eine zusätzliche Sicherheitsanalyse der Patienten, die von Daratumumab i.v. auf Daratumumab s.c. gewechselt sind, mit dem Ziel die Daten den Einreichungsdokumenten für eine Zulassung von Daratumumab s.c. in China hinzuzufügen. Der Datenschnitts soll zu einem Zeitpunkt erfolgen, der mit den weiteren für diesen Zweck eingereichten Datenschnitten aus anderen Studien vergleichbar ist.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungssequenz wird vor dem Beginn der Studie mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste vom Sponsor oder unter der Aufsicht des Sponsors erstellt. Dazu wird das IWRS verwendet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierungssequenz wird mittels zufälliger permutierter Blöcke erstellt. Es findet eine Stratifizierung statt nach: <ul style="list-style-type: none"> ISS zum Zeitpunkt des Screenings (I vs. II vs. III) Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Es wird das IWRS verwendet, das für jeden Probanden einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist. Basierend auf dem Randomisierungscode wird die Studienmedikation für jeden Probanden verpackt und beschriftet.
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 vor dem Beginn der Studie mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste vom Sponsor oder unter der Aufsicht des Sponsors erstellt. Dazu wird das IWRS verwendet, das für jeden Probanden einen individuellen Behandlungscode zuteilt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) verblindet (bei computeralgorithmus-basierter Auswertung) / nicht verblindet Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird für die Auswertungen ein validierter Computeralgorithmus verwendet. Dieser ermittelt entsprechend der IWMG Kriterien die Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression. Die Überprüfung aller Sicherheitsdaten der Interimsanalysen erfolgt bis zur Durchführung der primären Analyse durch ein unabhängiges Gremium (Independent Data Monitoring Committee, IDMC). Dieses besteht aus 2 Ärzten und 1 Statistiker.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle statistischen Hypothesentests und die 95 %-KI werden 2-seitig durchgeführt. Primäres Zielkriterium: <ul style="list-style-type: none"> VGPR oder besser (ITT-Population):

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Primärhypothese wird mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ getestet. Der Anteil der Patienten mit VGPR wird für jede Behandlungsgruppe bestimmt. Ein stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test wird angewendet, um den Behandlungsunterschied in der Gesamtansprechrage, dem Anteil an VGPR oder besser und dem Anteil an CR oder besser zu testen. Die Cochran-Mantel-Haenszel-Schätzung des Odds Ratio und dessen 95 %-KI sowie der p-Wert werden berichtet. Die Stratifizierungsfaktoren beinhalten das ISS-Stadium bei Screening (I vs. II vs. III) und das Alter (<75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre).</p> <p>Sekundäre Zielkriterien: Für die sekundären Zielkriterien werden keine Adjustierungen für multiples Testen berücksichtigt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS; ITT-Population oder PP-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 Probanden mit Ereignis oder Zensierung berichtet. Die Kaplan-Meier-Kurve wird für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Der Vergleich der Verteilung des Gesamt-PFS basiert auf einem stratifizierten Log-rank-Test. Der p-Wert des stratifizierten Log-rank-Test wird berichtet. Das Hazard Ratio und das 95 %-KI werden mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit Behandlung als einzige erklärende Variable berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren beinhalten das ISS-Stadium bei Screening (I vs. II vs. III) und das Alter (<75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). <p>Da erwartet wird, dass zum Zeitpunkt des klinischen Cut-offs erst eine geringe Anzahl an Ereignissen eingetreten sein wird, wird der Vergleich der Verteilung des PFS eventuell auf Basis eines unstratifizierten Log-rank-Tests durchgeführt. Das Hazard Ratio und das 95 %-KI werden mittels eines unstratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit Behandlung als einzige erklärende Variable berechnet.</p> <p>Zusätzlich werden nach der Kaplan-Meier-Methode die PFS-Raten zu bestimmen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zeitpunkten mit dem zugehörigen 95 %-KI für jede Behandlungsgruppe geschätzt und berichtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrates (PR oder besser) siehe VGPR • (s)CR oder besser: siehe VGPR • Anteil der Probanden mit MRD-Negativität (ITT-Population): Der Anteil der Probanden mit MRD-Negativität wird für jede Behandlungsgruppe bestimmt. Das korrespondierende exakte 95 %-KI wird berichtet. Für jeden Schwellenwert ($\leq 10^{-5}$ and $\leq 10^{-4}$) wird die stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-Schätzung des Odds Ratio und das 95 %-KI angegeben sowie der p-Wert aus Fishers exaktem Test. Die Stratifizierungsfaktoren beinhalten das ISS-Stadium bei Screening (I vs. II vs. III) und das Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). Zusätzlich wird der Anteil der Studienteilnehmer mit einer MRD-Negativität 12, 18, 24 und 30 Monate nach der Randomisierung bestimmt. Als explorative Analyse kann die Zeit bis zur MRD-Negativität zwischen den Behandlungsgruppen, anhand des Anteils der Patienten, die über die Zeit eine MRD-Negativität erreichen, untersucht werden. Zusätzlich kann die Dauerhaftigkeit der MRD-Negativität in beiden Behandlungsarmen anhand des Anteils an Patienten, die nach initialer MRD-Negativität nach 12 Monaten immer noch MRD-negativ sind, untersucht werden, falls die Daten verfügbar sind. • 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 Probanden mit Ereignis oder Zensierung berichtet. Weiterhin werden nach der Kaplan-Meier-Methode die 12-, 18-, 24-, 30-, 42-, 54- und 60-Monats-Gesamtüberlebensraten mit dem zugehörigen 95 %-KI für jede Behandlungsgruppe geschätzt (sofern möglich). Aufgrund der erwarteten geringen Anzahl von Todesfällen zum Zeitpunkt des klinischen Cut-Offs wird die Verteilung des Gesamtüberlebens für die beiden Behandlungsgruppen mittels eines unstratifizierten Log-rank-Test verglichen. Es

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Ansprechen: Für Probanden mit einem bestätigten Ansprechen werden deskriptive Statistiken (n, Mittelwert, SD, Median und Spannweite) bereitgestellt, um die Zeit bis zum Ansprechen, 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 Probandenn, die ein bestätigtes Ansprechen PR oder besser erreicht haben. Die mediane Dauer des Ansprechens und das zugehörige 95 %-KI werden nach der Kaplan-Meier-Methode für jede Behandlungsgruppe geschätzt. Die Kaplan-Meier-Kurven werden für jede Behandlungsgruppe bereitgestellt. • Zeit bis VGPR oder besser: siehe Zeit bis zum Ansprechen • Dauer des VGPR oder besser Ansprechens: siehe Dauer des Ansprechens • Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie (ITT-Population): Die Kaplan-Meier-Methode wird für die Abschätzung der Verteilung der Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie für jede Behandlungsgruppe herangezogen. Die mediane Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie mit dem zugehörigen 95 %-KI wird tabellarisch zur Verfügung gestellt. Die Kaplan-Meier-Kurve wird für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Das Hazard Ratio und das 95 %-KI werden mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit Behandlung als einzige erklärende Variable berechnet. Der Vergleich basiert auf einem stratifizierten Log-rank-Test. • 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

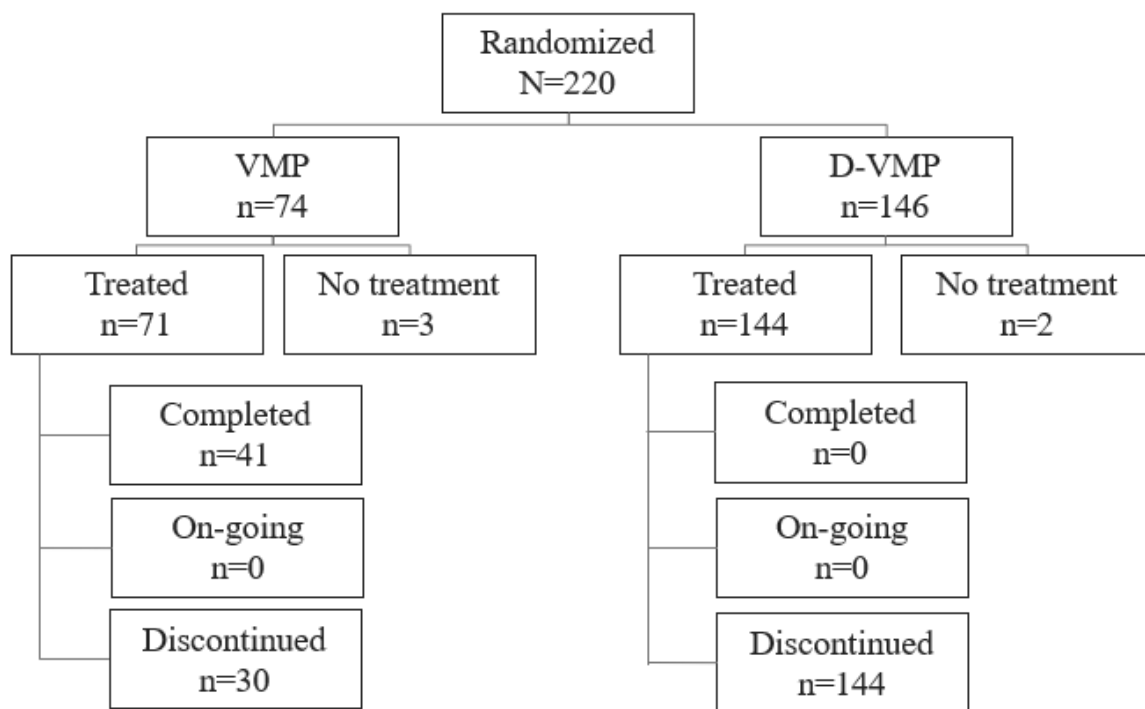
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsgruppe zu jedem Messzeitpunkt deskriptiv beschrieben.</p> <p>Ein Mixed-Effects-Modell mit wiederholter Messungs-Analyse wird durchgeführt, um die Änderung gegenüber dem Baseline-Wert zu jedem Zeitpunkt zwischen den Behandlungsarmen zu schätzen. In die Analyse einbezogen werden Probanden, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorliegt. Die Änderung gegenüber Baseline wird mit einem Mixed-Effects-Modell berechnet, in dem Patienten als zufälliger Effekt und Baselinewerte, Behandlungsgruppe, Zeitpunkt im Monat, Behandlung-über-die-Zeit-Interaktion und Stratifizierungsfaktoren als feste Effekte gehandhabt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit (Safety-Population): Die Bewertung der Verträglichkeit erfolgt anhand von unerwünschten Ereignissen und klinischen hämatologischen und chemischen Labortests.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für die Wirksamkeitsendpunkte werden Analysen für folgende Subgruppen a priori definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht: männlich, weiblich • Alter: <75 Jahre, ≥75 Jahre • Baseline-Kreatinin-Clearance: >60 ml/min, ≤60 ml/min • Baseline-Leberfunktion: normal, beeinträchtigt • ISS-Stadium: I, II, III • MM-Typ: IgG, Nicht-IgG • Zytogenetisches Risiko: Hochrisiko, Standardrisiko • ECOG-Performance Status: 0, ≥1
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Probanden 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>Finaler Datenschnitt (23.12.2022)</p> <p>a) Randomisiert werden: D-VMP: n=146 VMP: n=74</p> <p>b) Tatsächlich behandelt werden: D-VMP: n=144 VMP: n=71</p> <p>a) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt werden:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		D-VMP: n=146 VMP: n=74
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Finaler. Datenschnitt (23.12.2022)</p> <p>a) Randomisiert werden: D-VMP: n=146 VMP: n=74</p> <p>b) Nicht behandelt werden: D-VMP: n=2 VMP: n=3</p> <p>c) Abbruch der Behandlung: D-VMP: n=144 VMP: n=30</p> <p>i. Krankheitsprogression: D-VMP: n=62 VMP: n=16</p> <p>ii. Unerwünschtes Ereignis: D-VMP: n=6 VMP: n=4</p> <p>COVID-19: D-VMP: n=0 VMP: n=0</p> <p>iii. Tod: D-VMP: n=5 VMP: n=1</p> <p>COVID-19: D-VMP: n=0 VMP: n=0</p> <p>iv. Nichteinhaltung der Studienmedikation: D-VMP: n=5 VMP: n=5</p> <p>v. Rücknahme der Einverständniserklärung: D-VMP: n=2 VMP: n=1</p> <p>In Zusammenhang mit COVID-19: D-VMP: n=1 VMP: n=0</p> <p>vi. Arztentscheidung: D-VMP: n=5 VMP: n=3</p> <p>vii. Andere: D-VMP: n=59 VMP: n=0</p> <p>Ende der Datenerhebung: D-VMP: n=58 VMP: n=0</p> <p>In Zusammenhang mit COVID-19:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		D-VMP: n=1 VMP: n=0
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienaufnahme: 11.12.2017 (erster Patient hat Einverständniserklärung unterschrieben)</p> <p>1. Interimsanalyse: nachdem 60 Probanden über 1 Zyklus behandelt worden sind oder die Studie verlassen haben</p> <p>1. Datenschnitt (primäre Analyse): 02.07.2020</p> <p>2. Datenschnitt (s.c.-Sicherheitsdatenschnitt): 16.07.2021</p> <p>Finaler. Datenschnitt: 23.12.2022</p> <p>Mediane Nachbeobachtungsdauer zum 1. Datenschnitt (ITT-Population): D-VMP-Arm: 12,48 Monate (0,1; 29,3) VMP-Arm: 11,89 Monate (0,0; 29,3+) Gesamt: 12,25 Monate (0,0; 29,3)</p> <p>Mediane Nachbeobachtungsdauer zum 2. Datenschnitt (ITT-Population): nicht verfügbar</p> <p>Mediane Nachbeobachtungsdauer zum finalen Datenschnitt: Gesamtüberleben (ITT-Population): D-VMP-Arm: 41,30 Monate (0,1; 59,9) VMP-Arm: 40,74 Monate (0,0; 58,7) Gesamt: 41,2 Monate (0,0; 59,9)</p> <p>PRO-Endpunkte EQ-5D (ITT-Population): D-VMP-Arm: 31,72 Monate VMP-Arm: 13,83 Monate Gesamt: 23,57 Monate</p> <p>PRO-Endpunkte EORTC QLQ-C30 (ITT-Population): D-VMP-Arm: 31,72 Monate VMP-Arm: 13,83 Monate Gesamt: 23,57 Monate</p> <p>Sicherheitsendpunkte (Safety-Population): D-VMP-Arm: 34,73 Monate VMP-Arm: 12,94 Monate Gesamt: 17,12 Monate</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<p>Studie laufend</p> <p>Die Studie endet maximal 3 Jahre nachdem der letzte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat. Nach dem finalen Datenschnitt erfolgt keine weitere eCRF Datenerhebung und die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p data-bbox="820 282 1305 405">klinische Datenbank wird geschlossen. Für Patienten, die anderweitig keinen Zugang zu Daratumumab haben, wird die Versorgung sichergestellt.</p> <p data-bbox="820 450 1374 539">Zum 23.12.2022 wurde die finale Analyse durchgeführt. Das Studienende tritt ein, wenn einer der folgenden Fälle eintritt:</p> <ul data-bbox="871 584 1382 842" style="list-style-type: none"><li data-bbox="871 584 1382 775">• Alle Patienten, die nach der finalen Analyse noch Studienmedikation erhalten, erhalten diese über eine andere Quelle, wie kommerzielle Verfügbarkeit, verlängerter Zugang über eine Langzeitstudie oder ein Patient Access Programm.<li data-bbox="871 779 1382 842">• Alle Patienten haben die Behandlung mit Daratumumab abgebrochen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
<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-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; eCRF: electronic case report form ; 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; IDMC: Independent Data Monitoring Committee; IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; IMWG: International Myeloma Working Group; ISS: Internationales Staging-System (International Staging System); ITT: Intention to treat; i.v.: intravenös; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; KOF: Körperoberfläche; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; l: Liter; M-Protein: Monoklonales Protein; m²: Quadratmeter; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; min: Minute; mg: Milligramm; MGUS: Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance); MM: Multiples Myelom; mmol: Millimol; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; n. a.: nicht angegeben; NCI: National Cancer Institute; NYHA: New York Heart Association; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); POEMS: Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); PRO: patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes); p. o.: per os; QT: Zeit von Q-Zacke zur T-Welle (QT-Zeit); QTc: frequenzkorrigierte QT-Zeit; s.c.: subkutan; sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); vgl.: vergleiche; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison; WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization); Z: Zyklus; z. B.: zum Beispiel.</p>		



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; N: Anzahl Patienten in der Population, VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison

Abbildung 4-341: Flowchart zur Studie OCTANS (Finaler Datenschnitt: 23.12.2022)

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 4-203 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ALCYONE (54767414MMY3007)

Studie: ALCYONE (54767414MMY3007) _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll ALCYONE (4)	A
Statistischer Analyseplan ALCYONE (93)	B
Studienbericht (1. Datenschnitt 12.06.2017) (13) 120-Tage-Sicherheitsbericht (2. Datenschnitt 12.10.2017) (123) Studienbericht (3. Datenschnitt 12.06.2018) (124) Studienbericht (4. Datenschnitt 24.06.2019) (83) Studienbericht (5. Finaler Datenschnitt 31.05.2023) (12)	C
Clinicaltrials.gov (101) WHO ICTRP Search Portal (102) EU-Clinical Trials Register (103) Internetseite des G-BA Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403 (91)	D
Mateos et al. 2018 (99); Mateos et al. 2020 (98)	E

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D, E

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

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Randomisierungssequenz wird mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird das 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 das 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 nicht verblindet. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass Studienteilnehmer während der ersten beiden Daratumumab-Infusionen Infusionsreaktionen erfahren, die eine Entblindung notwendig machen. Daher ist es nicht gerechtfertigt, den Patienten im Kontrollarm eine sieben- bis achtstündige Placebo-Infusion zu verabreichen (inklusive der Placebo-Prämedikation zur Verhinderung möglicher Infusionsreaktionen) ohne die Möglichkeit eine effiziente Aufrechterhaltung der Verblindung zu gewährleisten. Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird für die Auswertungen ein validierter Computeralgorithmus verwendet. Dieser ermittelt entsprechend der IMWG-Kriterien die Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind nicht verblindet. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass Studienteilnehmer während der ersten beiden Daratumumab-Infusionen Infusionsreaktionen erfahren, die eine Entblindung notwendig machen. Daher ist es nicht gerechtfertigt, den Patienten im Kontrollarm eine sieben- bis achtstündige Placebo-Infusion zu verabreichen (inklusive der Placebo-Prämedikation zur Verhinderung möglicher Infusionsreaktionen) ohne die Möglichkeit eine effiziente Aufrechterhaltung der Verblindung zu gewährleisten. Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird für die Auswertungen ein validierter Computeralgorithmus verwendet. Dieser ermittelt entsprechend der IMWG-Kriterien die Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist in der Studie ALCYONE transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. In der Studie ALCYONE wird die Randomisierungssequenz mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird ein interaktives Web-basiertes Dialogsystem (Interactive Web-Response System, IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit

ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

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

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

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

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

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt der Studie ALCYONE:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zum Gesamtüberleben werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt *Gesamtüberleben* von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Gesamtüberleben* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Gesamtüberleben* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: PFS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Das *PFS* ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt anhand eines auf den IMWG-

Kriterien (32-34) 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 ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Das *PFS* ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (32-34) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt *PFS* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *PFS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *PFS* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den

Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *PFS* ist in der Studie ALCYONE als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *PFS* ist in der Studie ALCYONE mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zur Krankheitsprogression

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (32-34) 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, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (32-34) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Der Eintritt des Todes durch Krankheitsprogression ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ist in der Studie ALCYONE als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ist in der Studie ALCYONE mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Langzeitremission**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (32-34) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Langzeitremission* 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 Langzeitremission wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Langzeitremission 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.

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 Endpunkt basiert auf den Analysen der Dauer des Ansprechens \geq CR. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Langzeitremission ist in der Studie ALCYONE aufgrund der post -hoc definierten Analyse als hoch anzusehen. Der Endpunkt Langzeitremission ist in der Studie ALCYONE mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (32-34) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt Langzeitremission als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt Langzeitremission wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Langzeitremission 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. Bei dem Endpunkt handelt es sich um einen

nicht-präspezifizierten post -hoc analysierten Endpunkt. Der Endpunkt basiert auf den Analysen der Dauer des Ansprechens \geq CR. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Langzeitremission ist in der Studie ALCYONE aufgrund der post -hoc definierten Analyse als hoch anzusehen. Der Endpunkt Langzeitremission ist in der Studie ALCYONE mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Ansprechrate**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (32-34) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Ansprechrate* als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Ansprechrate* wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Ansprechrate* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (32-34) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Ansprechrates* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Ansprechrates* wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Ansprechrates* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Ansprechrates* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zum Ansprechen (TTR)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (32-34) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

In den Zusatzanalysen zu der Studie ALCYONE (15) 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 Ansprechen* für die Studie ALCYONE adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, DDer Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, DDer Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (32-34) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* als verblindet erhoben angesehen werden. In den Zusatzanalysen zu der Studie ALCYONE (15) 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 Ansprechen* für die Studie ALCYONE adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zum Ansprechen* (und entsprechend *Zeit bis zum Ansprechen* \geq VGPR bzw. \geq CR) ist in der Studie ALCYONE als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* (und entsprechend *Zeit bis zum Ansprechen* \geq VGPR bzw. \geq CR) ist in der Studie ALCYONE mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Dauer des Ansprechens**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, DBei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig.

Die Bestimmung des Status des Ansprechens und der Krankheitsprogression erfolgen anhand eines auf den IMWG-Kriterien (32-34) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* als verblindet erhoben angesehen werden.

6. 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 Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR beträgt in der Studie ALCYONE für den D VMP-Arm 9,1 % ((350-318)/350), für den VMP-Arm 26,1 % ((356-263)/356). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Daher wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* in der Studie ALCYONE nicht adäquat umgesetzt.

7. 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.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens und der Krankheitsprogression erfolgen anhand eines auf den IMWG-Kriterien (32-34) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* wird in der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR

ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR beträgt in der Studie ALCYONE für den D VMP-Arm 9,1 % ((350-318)/350), für den VMP-Arm 26,1 % ((356-263)/356). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Daher wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* in der Studie ALCYONE nicht adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Dauer des Ansprechens* ist in der Studie ALCYONE aufgrund des nicht erfüllten ITT-Prinzips als hoch anzusehen. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* ist in der Studie ALCYONE daher mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: MRD-Negativitätsrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Auswertung der erhobenen Daten zum Endpunkt MRD-Negativitätsrate erfolgt in einem Labor, sodass der Endpunkterheber als verblindet erachtet werden kann. Demzufolge ist die Erhebung des Endpunktes MRD-Negativitätsrate als vollständig verblindet anzusehen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die erhobenen Daten werden im Labor ausgewertet, sodass der Endpunkterheber als verblindet gelten kann. Demzufolge kann der Endpunkt MRD-Negativitätsrate als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt MRD-Negativitätsrate wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt MRD-Negativitätsrate somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes MRD-Negativitätsrate ist in der Studie ALCYONE als niedrig anzusehen. Der Endpunkt MRD-Negativitätsrate ist in der Studie ALCYONE mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. 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** **nein**

Angaben 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, 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 jedoch sonstige verzerrende Effekte identifiziert. Wie oben beschrieben, leitet der behandelnde Arzt den Start, zu dem ein Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie beginnt, aufgrund der Krankheitsprogression des Studienteilnehmers ein.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppensdesign. 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 ALCYONE mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. 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 finalen Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (90,0 % im D VMP-Arm, 91,3 % im VMP-Arm). Im D VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 12 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 18 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 3 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 6 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum finalen Datenschnitt ist im D VMP-Arm für 293 Studienteilnehmer (83,7 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EQ 5D 5L vorhanden, für den VMP-Arm ist dieses für 285 Studienteilnehmer (80,1 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen. Die zum finalen 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-VMP: 33,87 Monate, VMP: 18,94 Monate). Die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Eine potenziell informative Zensurierung 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 ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt *EQ-5D VAS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EQ-5D VAS* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Eine potenziell informative Zensurierung 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 ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja 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 Finalen Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (90,6 % im D VMP-Arm, 91,9 % im VMP-Arm). Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 12 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 18 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 3 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 6 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum finalen Datenschnitt ist im D VMP-Arm für 295 Studienteilnehmer (84,3 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ C30 vorhanden, für den VMP-Arm ist dieses für 286 Studienteilnehmer (80,3 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen. Die zum finalen 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-VMP: 33,87 Monate, VMP: 18,89 Monate). Die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. 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 ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* in der Studie ALCYONE als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar 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 5. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (90,6 % im D-VMP-Arm, 91,9 % im VMP-Arm). Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 12 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 18 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 3 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 6 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum finalen Datenschnitt ist im D VMP-Arm für 295 Studienteilnehmer (84,3 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ C30 vorhanden, für den VMP-Arm ist dieses für 286 Studienteilnehmer (80,3 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum finalen 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-VMP: 33,87 Monate, VMP: 18,89 Monate). Die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. 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 ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. 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 ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE. Diese werden anschließend nach MedDRA kodiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Safety-Population beträgt für die Studie ALCYONE für den D VMP-Arm 1,1 % ((350-346)/350), für den VMP-Arm 0,6 % ((356-354)/356). Diese Abweichungen liegen weit unterhalb der 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.

In der Studie ALCYONE haben sowohl im D VMP-Arm als auch im VMP-Arm bereits nahezu alle Studienteilnehmer Jegliche unerwünschten Ereignisse erfahren (Finaler Datenschnitt: D VMP-Arm: 97,7 %, VMP-Arm: 96,6 %). Somit haben bereits praktisch alle Studienteilnehmer ein Ereignis erfahren und nahezu kein Studienteilnehmer ist mehr unter Risiko. Eine potenziell informierte Zensierung kann für den Endpunkt Jegliche unerwünschten Ereignisse also als unwahrscheinlich angesehen werden. Auch Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) weisen zum finalen Datenschnitt im D

VMP-Arm 84,1 % und im VMP-Arm 78,2 % der Studienteilnehmer auf. Somit befinden sich lediglich jeweils ca. 20 % der Studienteilnehmer in Bezug auf den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) unter Risiko. Eine potenziell informierte Zensierung kann für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) als unwahrscheinlich angesehen werden. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse treten zwar in beiden Armen seltener auf (Finaler Datenschnitt: D VMP-Arm: 53,8 %, VMP-Arm: 33,1 %;), jedoch ist hier noch mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer unter Risiko. Eine potenziell informierte Zensierung kann für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse daher nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie ALCYONE für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> niedrig | <input checked="" type="checkbox"/> hoch | Jegliche UE |
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> hoch | Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) |
| <input type="checkbox"/> niedrig | <input checked="" type="checkbox"/> hoch | Schwerwiegende UE |
| <input type="checkbox"/> niedrig | <input checked="" type="checkbox"/> hoch | UE, die zum Therapieabbruch führen |

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE. Diese werden anschließend nach MedDRA kodiert. Der Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Safety-Population beträgt für die Studie ALCYONE für den D VMP-Arm 1,1 % ((350-346)/350), für den VMP-Arm 0,6 % ((356-354)/356). 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 Schwere unerwünschten Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) und die Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.

Zum anderen können auch eine unterschiedliche Behandlungs- oder Nachbeobachtungsdauer sowie der Anteil der Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt der medianen Zeit des Auftretens einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial infolge einer informierten Zensierung haben, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen wird eine informierte Zensierung als unwahrscheinlich angesehen, da Therapieabbrüche infolge von Unerwünschten Ereignissen mit Therapieabbrüchen aus anderen Gründen, z. B. Krankheitsprogression oder Austritt aus der Studie konkurrieren. Für die anderen Schweregrade der unerwünschten Ereignisse hingegen kann eine potenziell informierte Zensierung nicht ausgeschlossen werden.

In der Studie ALCYONE haben sowohl im D VMP-Arm als auch im VMP-Arm bereits nahezu alle Studienteilnehmer Jegliche unerwünschten Ereignisse erfahren (Finaler Datenschnitt: D VMP-Arm:

97,7 %, VMP-Arm: 96,6 %). Somit haben bereits praktisch alle Studienteilnehmer ein Ereignis erfahren und nahezu kein Studienteilnehmer ist mehr unter Risiko. Eine potenziell informierte Zensierung kann für den Endpunkt Jegliche unerwünschte Ereignisse also als unwahrscheinlich angesehen werden. Auch Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) weisen zum finalen Datenschnitt im D VMP-Arm 84,1 % und im VMP-Arm 78,2 % der Studienteilnehmer auf. Somit befinden sich lediglich jeweils ca. 20 % der Studienteilnehmer in Bezug auf den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) unter Risiko. Eine potenziell informierte Zensierung kann für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) als unwahrscheinlich angesehen werden. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse treten zwar in beiden Armen seltener auf (Finaler Datenschnitt: D VMP-Arm: 53,8 %, VMP-Arm: 33,1 %;), jedoch ist hier noch mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer unter Risiko. Eine potenziell informierte Zensierung kann für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse daher nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie ALCYONE für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse vor.

In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die Studien ALCYONE und OCTANS für die Endpunkte Jegliche unerwünschten Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen infolge der fehlenden Verblindung hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit, für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse infolge informierter Zensierung ein hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit und für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) ein niedriges Verzerrungspotenzial und eine hohe Ergebnissicherheit.

Tabelle 4-204 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OCTANS (54767414MMY3011)

Studie: OCTANS (54767414MMY3011)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll OCTANS (7)	A
Statistischer Analyseplan OCTANS (94)	B
Studienbericht (1. Datenschnitt 02.07.2020) (86) Studienbericht (2. Datenschnitt 16.07.2021) (125) Studienbericht (3. Finaler Datenschnitt 23.12.2022) (84)	C
Clinicaltrials.gov (105) WHO ICTRP Search Portal (106)	D
Fu et al. 2023 (96)	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 OCTANS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es wird ein interaktives Web-basiertes Dialogsystem (Interactive Web-Response System, IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,	B,	C,	D
Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind in der Studie OCTANS nicht verblindet. Das 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 OCTANS für die Auswertungen ein in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierter und auf den IMWG-Kriterien (32-34) 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 OCTANS nicht verblindet. Das 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 OCTANS 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 OCTANS 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 OCTANS 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 OCTANS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign.

In der Studie OCTANS 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 OCTANS nicht verblindet. Das 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 OCTANS für die Auswertungen ein in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierter und auf den IMWG-Kriterien (32-34) basierender Computeralgorithmus verwendet.

Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt für die Studie OCTANS 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 OCTANS keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist in der Studie OCTANS 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 OCTANS ist somit als niedrig anzusehen. Die Studie OCTANS ist geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt der Studie OCTANS:

Endpunkt: Gesamtüberleben

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie OCTANS 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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 OCTANS 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 OCTANS der Studie OCTANS als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Gesamtüberleben* ist in der Studie OCTANS der Studie OCTANS mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: PFS**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie OCTANS 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 (32-34) 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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 OCTANS 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 (32-34) 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 OCTANS als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *PFS* ist in der Studie OCTANS mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Ansprechrate

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studie OCTANS 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 (32-34) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Ansprechrate* als verblindet erhoben angesehen werden.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Ansprechrate* wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Ansprechrate* somit adäquat umgesetzt.

7. 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.

8. 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 OCTANS 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 (32-34) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Ansprechrates* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Ansprechrates* wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Ansprechrates* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Ansprechrates* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zum Ansprechen (TTR)**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studie OCTANS 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 (32-34) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* als verblindet erhoben angesehen werden.

6. 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 OCTANS (66) 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 Ansprechen* für die Studie OCTANS adäquat umgesetzt.

7. 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.

8. 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 OCTANS 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 (32-34) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* als verblindet erhoben angesehen werden. In den Zusatzanalysen zu der Studie OCTANS (66) 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 Ansprechen* für die Studie OCTANS 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 Ansprechen* (und entsprechend *Zeit bis zum Ansprechen* \geq VGPR bzw. \geq CR) ist in der Studie OCTANS als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* (und entsprechend *Zeit bis zum Ansprechen* \geq VGPR bzw. \geq CR) ist in der Studie OCTANS 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

Bei der Studie OCTANS 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 (32-34) 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 Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR bzw. \geq VGPR ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR beträgt in der Studie OCTANS für den D-VMP-Arm 9,6 % ((146-132)/146), für den VMP-Arm 18,9 % ((74-60)/74). Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit einem Ansprechen \geq VGPR beträgt in der Studie OCTANS für den D-VMP-Arm 19,9 % ((146-117)/146), für den VMP-Arm 52,7 % ((74-35)/74). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Daher wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* in der Studie ALCYONE nicht adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar 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 OCTANS 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 (32-34) 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 bzw. \geq VGPR ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR beträgt in der Studie OCTANS für den D VMP-Arm 9,6 % ((146-132)/146), für den VMP-Arm 18,9 % ((74-60)/74). Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Population mit einem Ansprechen \geq VGPR beträgt in der Studie OCTANS für den D VMP-Arm 19,9 % ((146-117)/146), für den VMP-Arm 52,7 % ((74-35)/74). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Daher wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* in der Studie ALCYONE nicht adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Dauer des Ansprechens* ist in der Studie OCTANS aufgrund des nicht erfüllten ITT-Prinzips als hoch anzusehen. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* ist in der Studie OCTANS daher mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: MRD-Negativitätsrate

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studie OCTANS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die

Auswertung der erhobenen Daten zum Endpunkt MRD-Negativitätsrate erfolgt in einem Labor, sodass der Endpunkterheber als verblindet erachtet werden kann. Demzufolge ist die Erhebung des Endpunktes MRD-Negativitätsrate als vollständig verblindet anzusehen.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* somit adäquat umgesetzt.

7. 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

8. 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 OCTANS handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppensdesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die erhobenen Daten werden im Labor ausgewertet, sodass der Endpunkterheber als verblindet gelten kann. Demzufolge kann der Endpunkt MRD-Negativitätsrate als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt MRD-Negativitätsrate wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt MRD-Negativitätsrate somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes MRD-Negativitätsrate ist in der Studie

OCTANS als niedrig anzusehen. Der Endpunkt MRD-Negativitätsrate ist in der Studie OCTANS mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie OCTANS 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.

6. 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 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.

7. 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.

8. 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 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 OCTANS 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 OCTANS mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: EQ-5D VAS

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie OCTANS 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.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben 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.

7. 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.

8. 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 4. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (90,0 % im D VMP-Arm, 91,3 % im VMP-Arm). Im D VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 12 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 18 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 3 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 6 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum finalen Datenschnitt ist im D VMP-Arm für 293 Studienteilnehmer (83,7 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EQ 5D 5L vorhanden, für den VMP-Arm ist dieses für 285 Studienteilnehmer (80,1 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum finalen 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-VMP: 33,87 Monate, VMP: 18,94 Monate). Die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. 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 OCTANS 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 Zensurierung kann nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie OCTANS 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.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* somit adäquat umgesetzt.

7. 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.

8. 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 4. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (90,6 % im D VMP-Arm, 91,9 % im VMP-Arm). Im D VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 12 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 18 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 3 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 6 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum finalen Datenschnitt ist im D-VMP-Arm für 295 Studienteilnehmer (84,3 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ C30 vorhanden, für den VMP-Arm ist dieses für 286 Studienteilnehmer (80,3 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum finalen 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-VMP: 33,87 Monate, VMP: 18,89 Monate). Die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. 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 OCTANS 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 Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* in der Studie OCTANS als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie OCTANS 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.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* somit adäquat umgesetzt.

7. 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.

8. 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 finalen Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen bei 100 %. Im D-VMP-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 18 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 24 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im VMP Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Monat 9 oberhalb von 70 %, um danach ab Monat 12 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum finalen Datenschnitt ist im D VMP-Arm für 140 Studienteilnehmer (95,9 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ C30 vorhanden, für den VMP-Arm ist dieses für 70 Studienteilnehmer (94,6 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die zum finalen 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-VMP: 31,72 Monate, VMP: 13,83 Monate). Die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. 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 OCTANS 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

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie OCTANS 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.

6. 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. Für die Studie OCTANS beträgt die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Safety-Population für den D VMP-Arm 1,37 % ((146-144)/146), für den VMP-Arm 4,05 % ((74-71)/74). 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.

7. 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.

8. 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 Zensurierung haben, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

In der Studie OCTANS haben sowohl im D VMP-Arm als auch im VMP-Arm bereits alle Studienteilnehmer Jegliche unerwünschten Ereignisse erfahren (Finaler Datenschnitt: D VMP-Arm: 100 %, VMP-Arm: 100 %). Somit haben bereits alle Studienteilnehmer ein Ereignis erfahren und nahezu kein Studienteilnehmer ist mehr unter Risiko. Eine potenziell informierte Zensurierung kann für den Endpunkt Jegliche unerwünschten Ereignisse also als unwahrscheinlich angesehen werden. Auch Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) weisen zum finalen Datenschnitt im D VMP-

Arm 92,4 % und im VMP-Arm 85,9 % der Studienteilnehmer auf. Somit befinden sich lediglich jeweils ca. 10 bzw. 15 % der Studienteilnehmer in Bezug auf den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) unter Risiko. Eine potenziell informierte Zensierung kann für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) als unwahrscheinlich angesehen werden. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse treten zwar in beiden Armen seltener auf (Finaler Datenschnitt: D VMP-Arm: 52,1 %, VMP-Arm: 39,4 %;), jedoch ist hier noch mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer unter Risiko. Eine potenziell informierte Zensierung kann für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse daher nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie OCTANS für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> niedrig | <input checked="" type="checkbox"/> hoch | Jegliche UE |
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> hoch | Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) |
| <input type="checkbox"/> niedrig | <input checked="" type="checkbox"/> hoch | Schwerwiegende UE |
| <input type="checkbox"/> niedrig | <input checked="" type="checkbox"/> hoch | UE, die zum Therapieabbruch führen |

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie OCTANS 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. Für die Studie OCTANS beträgt die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Safety-Population für den D VMP-Arm 1,37 % ((146-144)/146), für den VMP-Arm 4,05 % ((74-71)/74). 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 Schwere unerwünschten Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) und die Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.

Zum anderen können auch eine unterschiedliche Behandlungs- oder Nachbeobachtungsdauer sowie der Anteil der Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt der medianen Zeit des Auftretens einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial infolge einer informierten Zensierung haben, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen wird eine informierte Zensierung als unwahrscheinlich angesehen, da Therapieabbrüche infolge von Unerwünschten Ereignissen mit Therapieabbrüchen aus anderen Gründen, z. B. Krankheitsprogression oder Austritt aus der Studie konkurrieren. Für die anderen Schweregrade der unerwünschten Ereignisse hingegen kann eine potenziell informierte Zensierung nicht ausgeschlossen werden.

In der Studie OCTANS haben sowohl im D VMP-Arm als auch im VMP-Arm bereits alle Studienteilnehmer Jegliche unerwünschten Ereignisse erfahren (Finaler Datenschnitt: D VMP-Arm: 100 %, VMP-Arm: 100 %). Somit haben bereits alle Studienteilnehmer ein Ereignis erfahren und

nahezu kein Studienteilnehmer ist mehr unter Risiko. Eine potenziell informierte Zensierung kann für den Endpunkt Jegliche unerwünschten Ereignisse also als unwahrscheinlich angesehen werden. Auch Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) weisen zum finalen Datenschnitt im D VMP-Arm 92,4 % und im VMP-Arm 85,9 % der Studienteilnehmer auf. Somit befinden sich lediglich jeweils ca. 10 bzw. 15 % der Studienteilnehmer in Bezug auf den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) unter Risiko. Eine potenziell informierte Zensierung kann für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) als unwahrscheinlich angesehen werden. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse treten zwar in beiden Armen seltener auf (Finaler Datenschnitt: D VMP-Arm: 52,1 %, VMP-Arm: 39,4 %;), jedoch ist hier noch mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer unter Risiko. Eine potenziell informierte Zensierung kann für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse daher nicht ausgeschlossen werden. Somit liegen sonstige verzerrende Effekte für die Studie OCTANS für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse vor.

In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die Studien ALCYONE und OCTANS für die Endpunkte Jegliche unerwünschten Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen infolge der fehlenden Verblindung hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit, für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse infolge informierter Zensierung ein hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit und für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) ein niedriges Verzerrungspotenzial und eine hohe Ergebnissicherheit.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*

- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:

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

- *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.

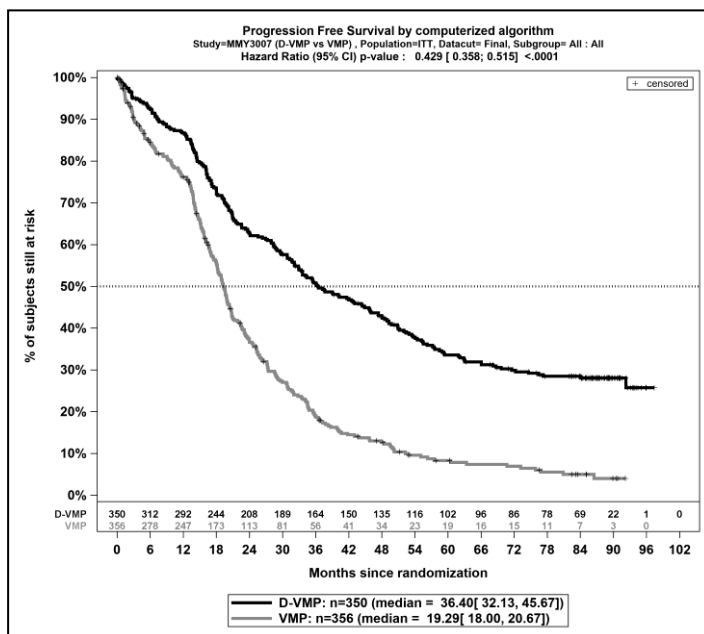
Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen und den zeitadjustierten Analysen

In diesem Anhang 4-G finden sich die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven zu denjenigen Endpunkten, die nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden (Progressionsfreies Überleben, 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.

Studie ALCYONE

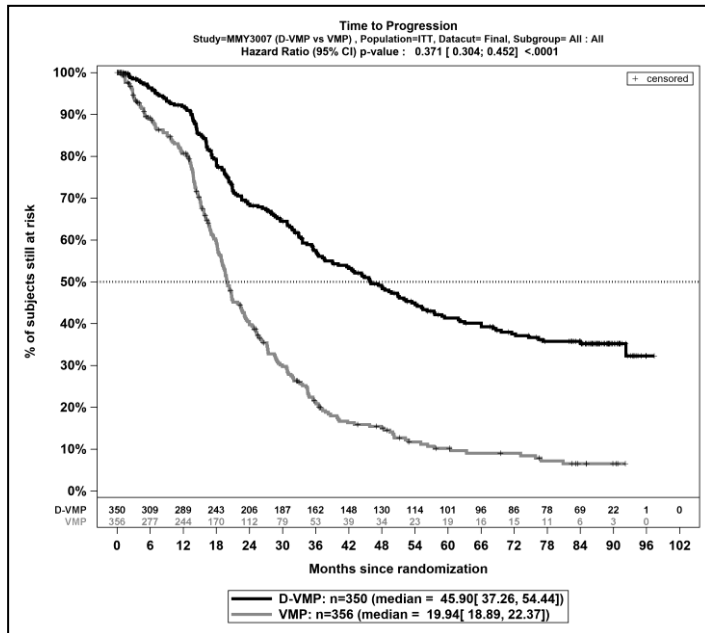
Morbidität – Progressionsfreies Überleben – RCT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

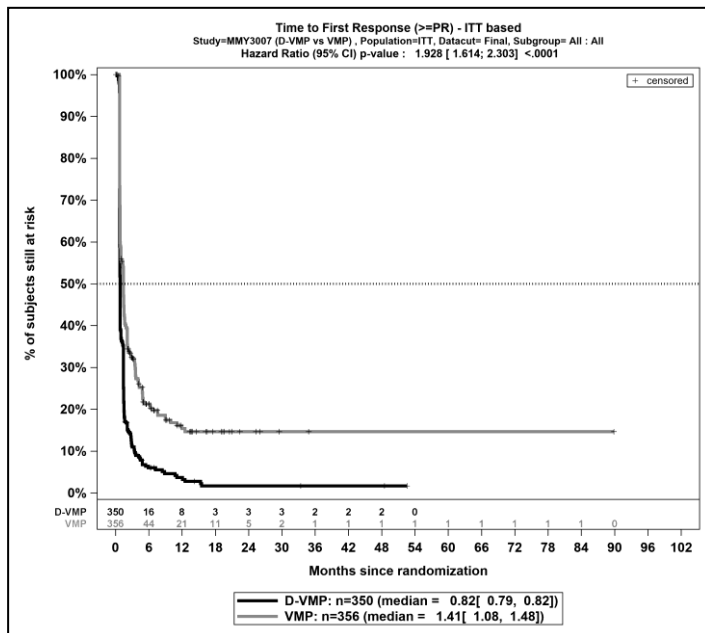
Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression – RCT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

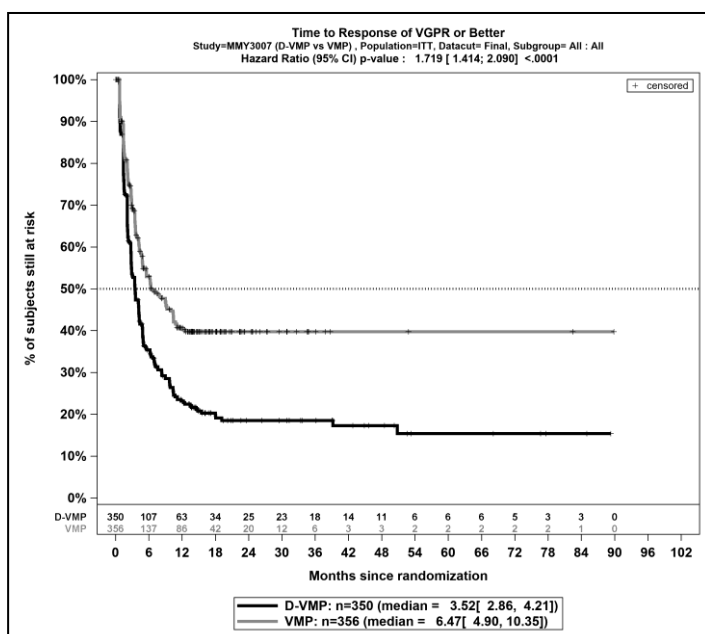
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen – RCT



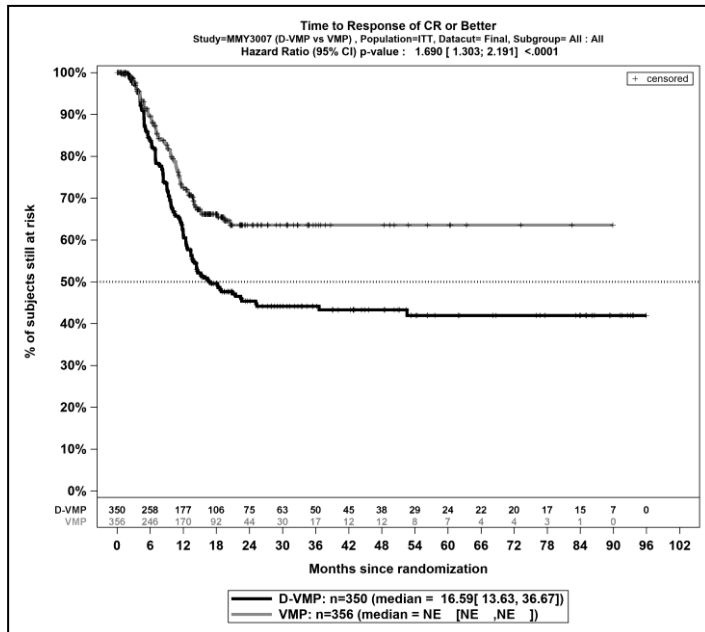
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

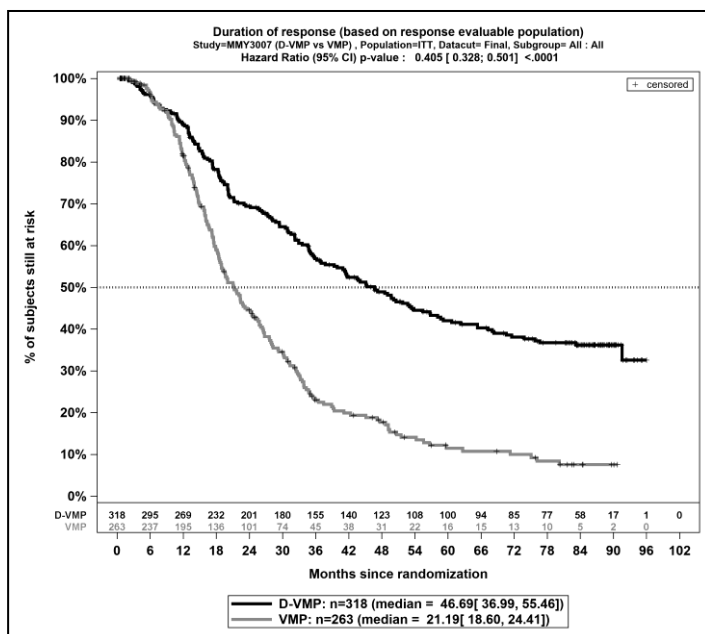
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen ≥VGPR*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen \geq CR*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

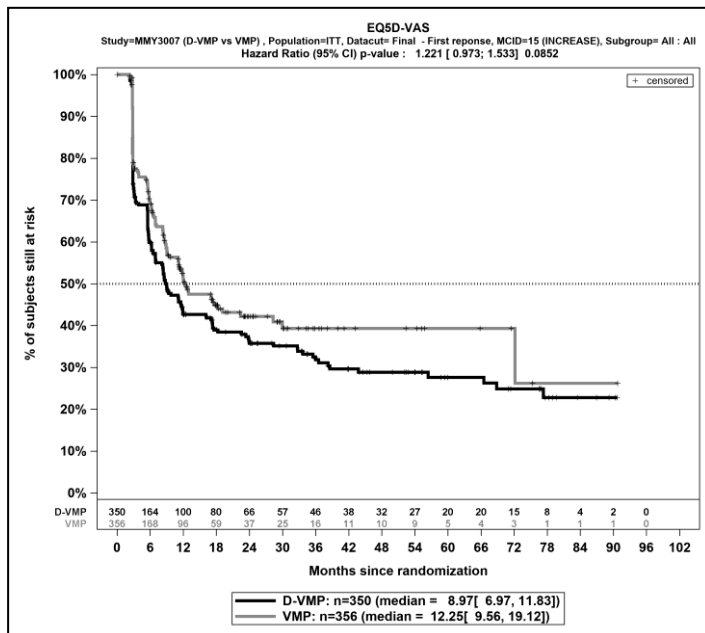
Morbidität – Dauer des Ansprechens – RCT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

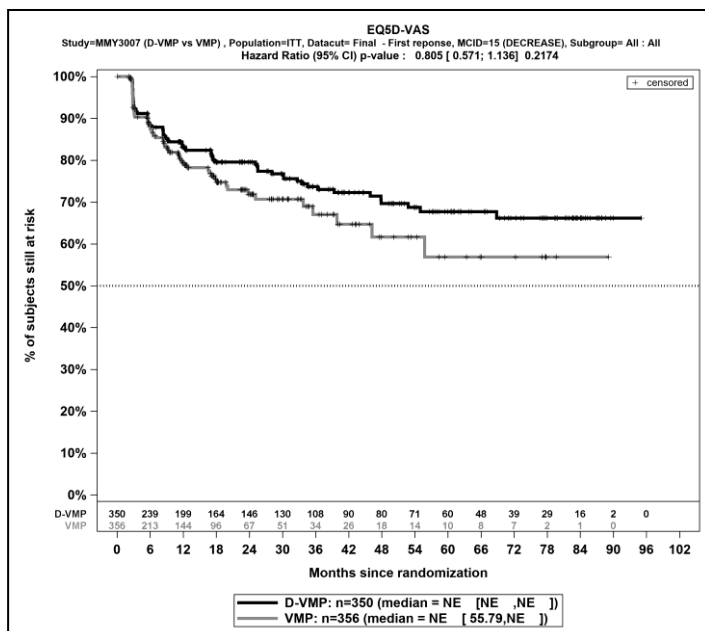
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens \geq PR*, Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

Morbidität – EQ-5D VAS – RCT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

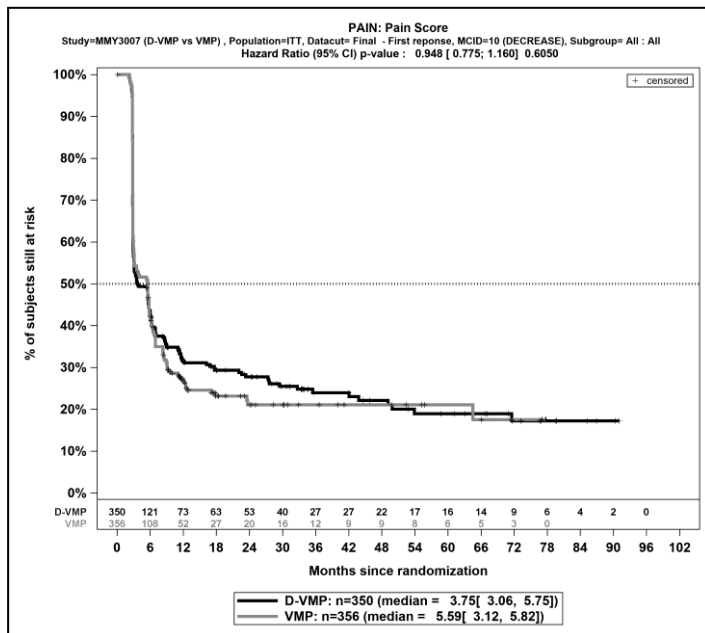
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

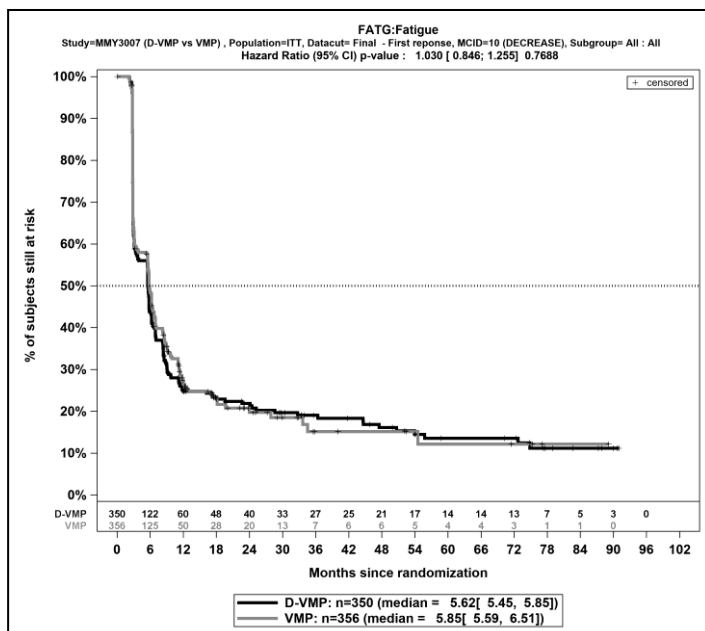
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

Morbidität – EORCT QLQ-C30 Symptomskalen – RCT



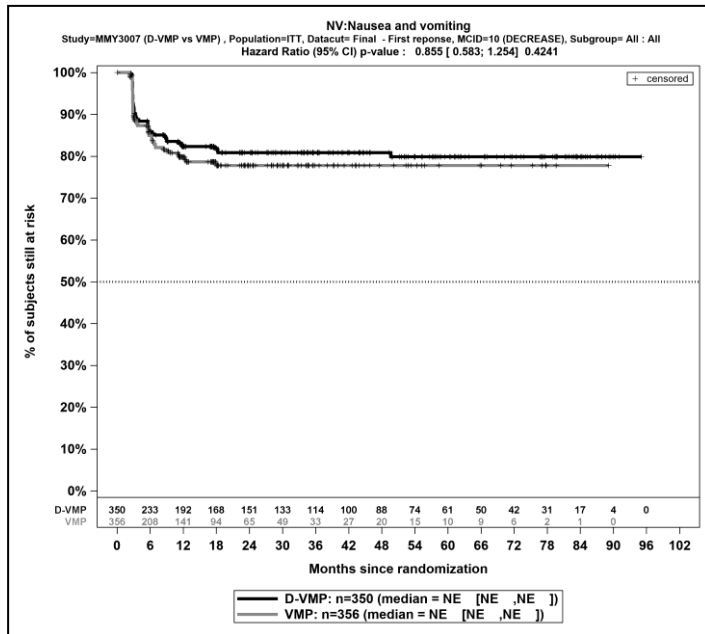
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz erste Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



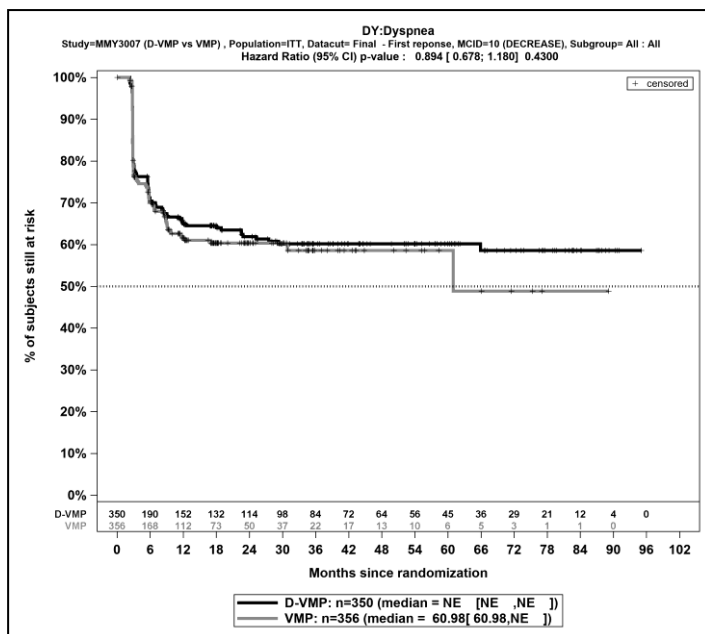
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue erste Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



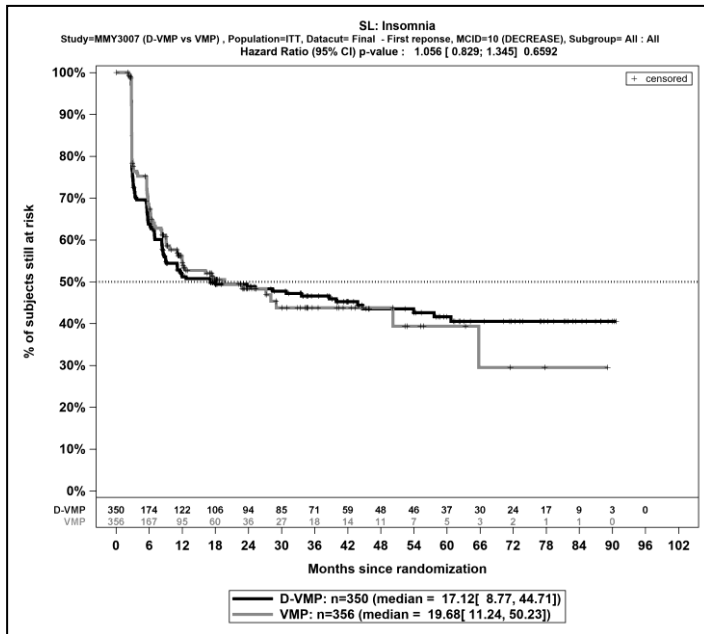
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



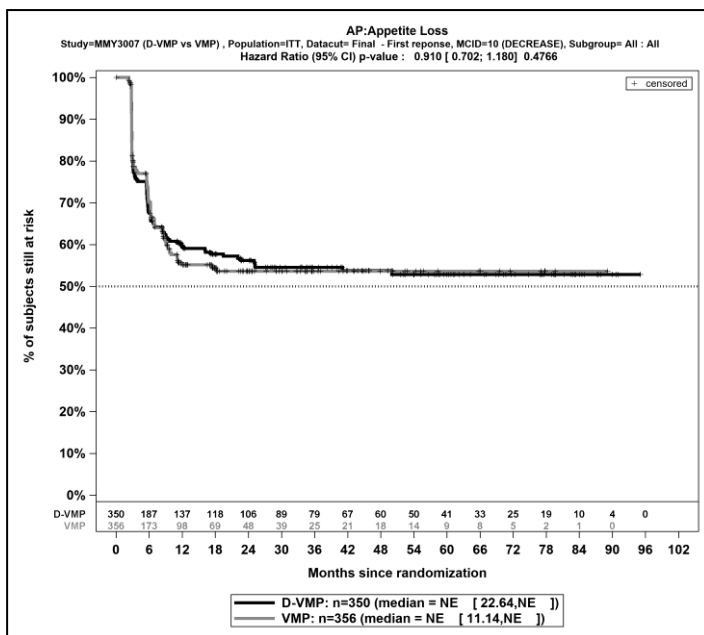
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe erste Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



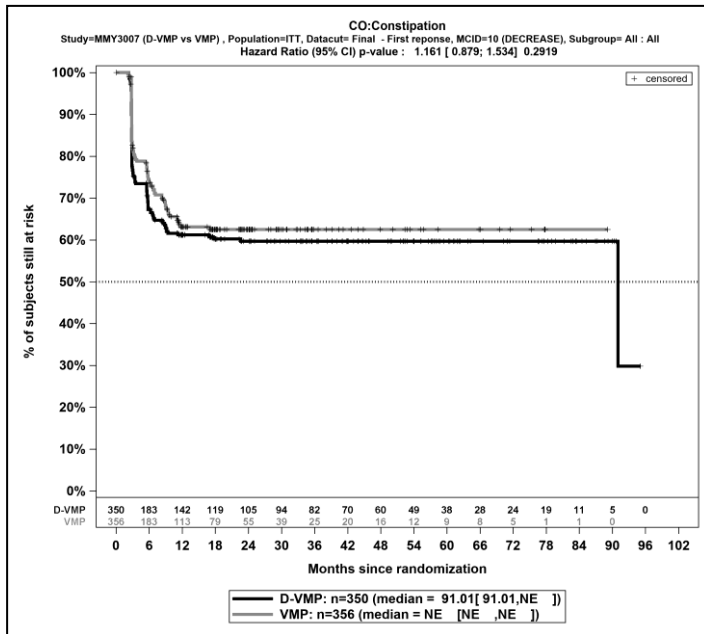
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie erste Verbesserung \geq MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



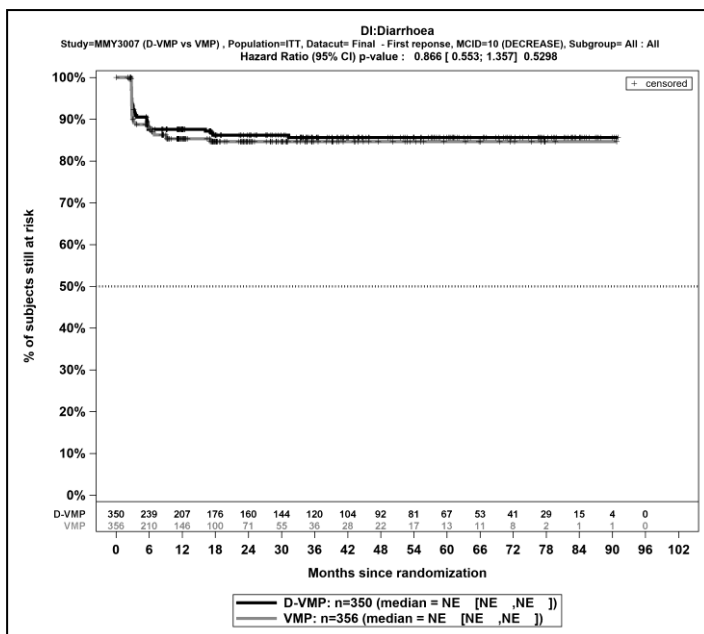
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit erste Verbesserung \geq MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



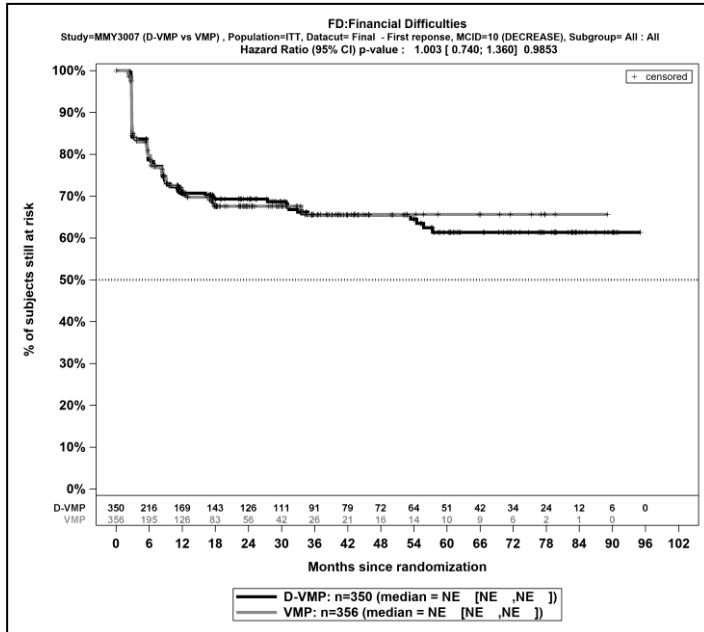
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation erste Verbesserung \geq MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



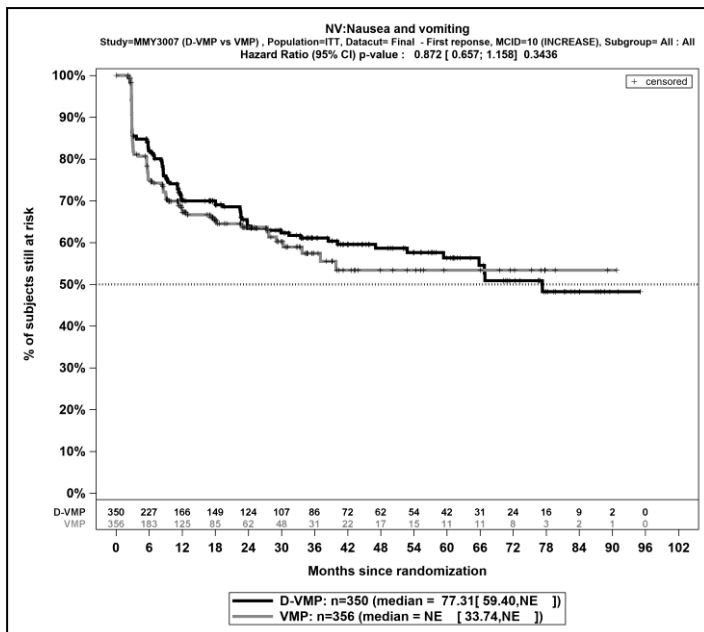
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Diarrhoe erste Verbesserung \geq MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



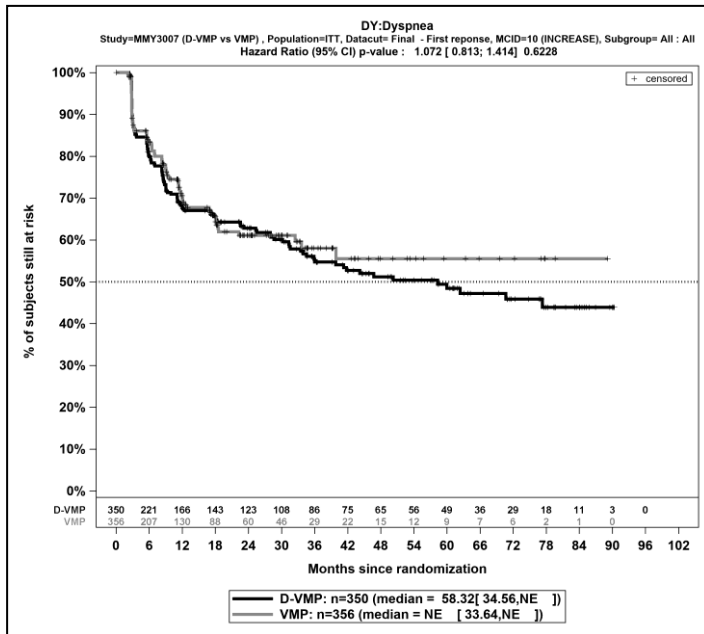
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



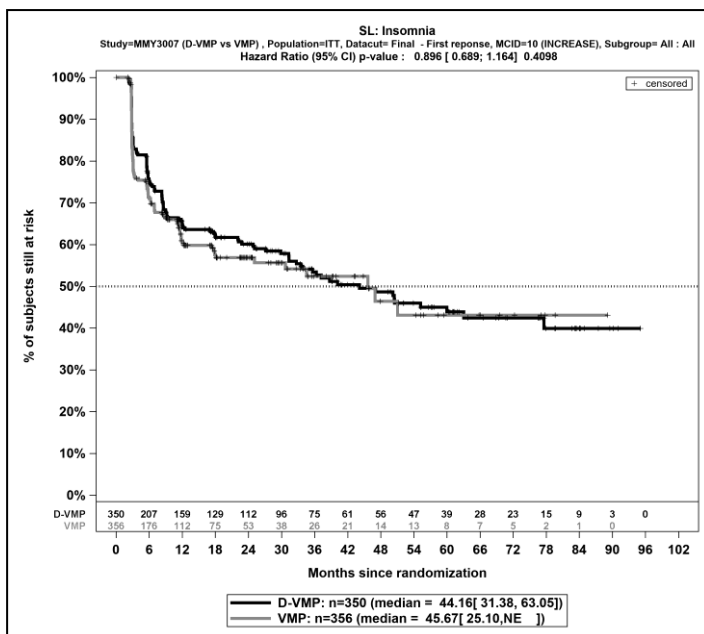
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



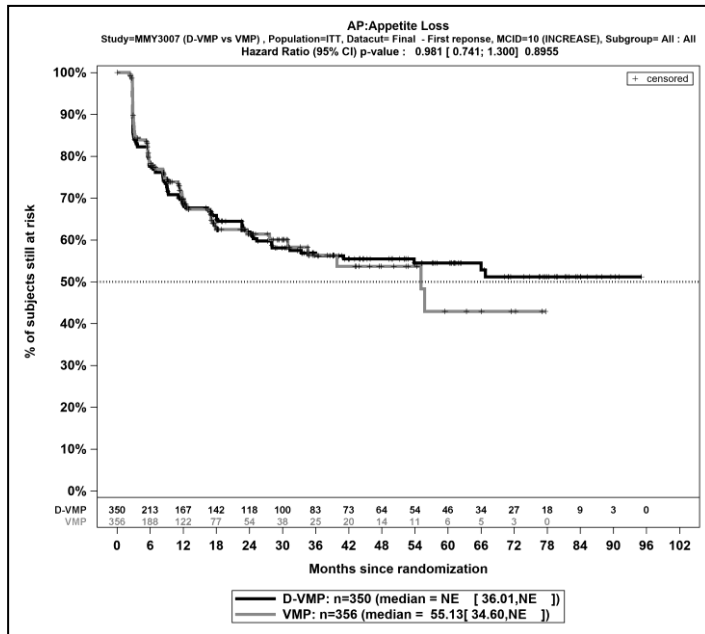
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe erste Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



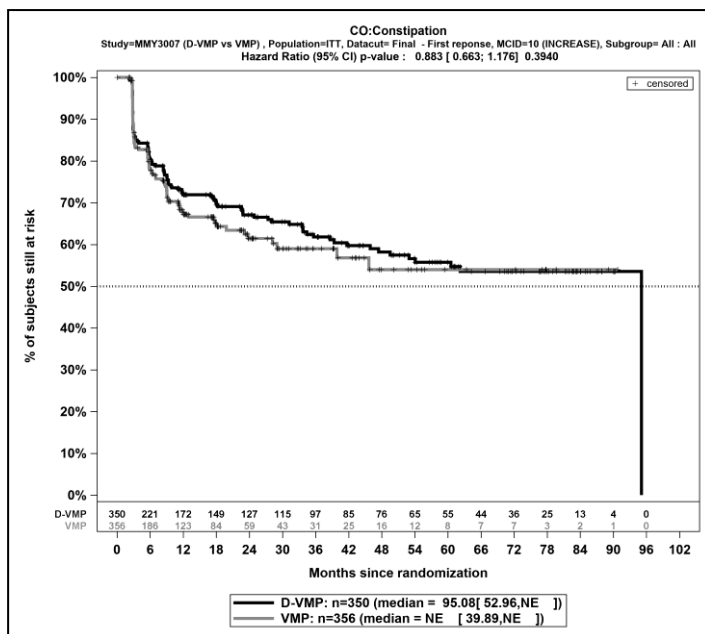
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie erste Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



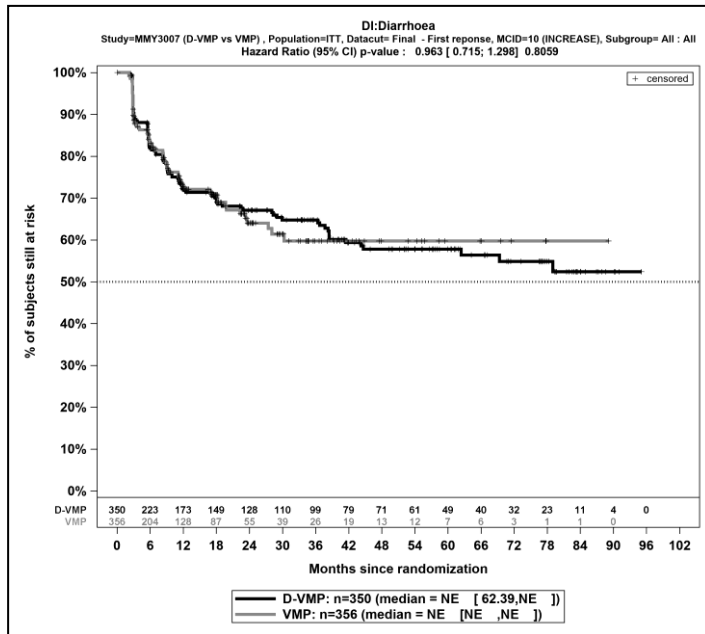
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit erste Verschlechterung \geq MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



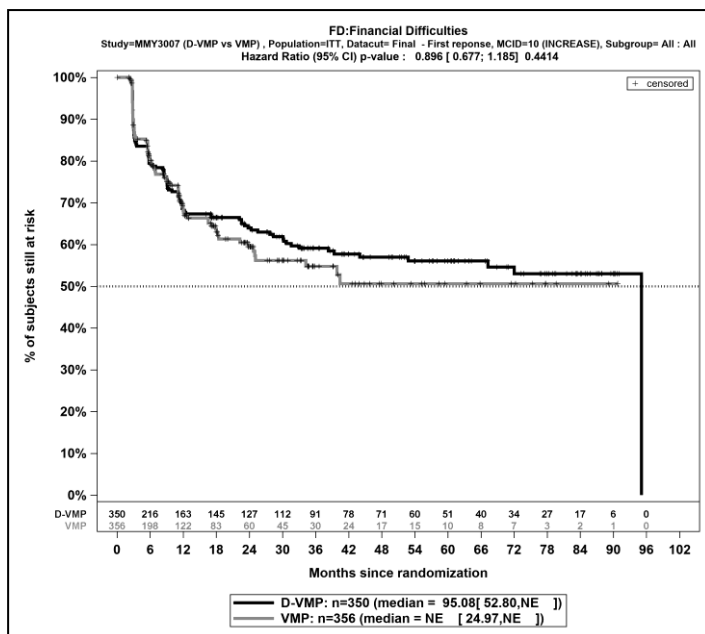
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation erste Verschlechterung \geq MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

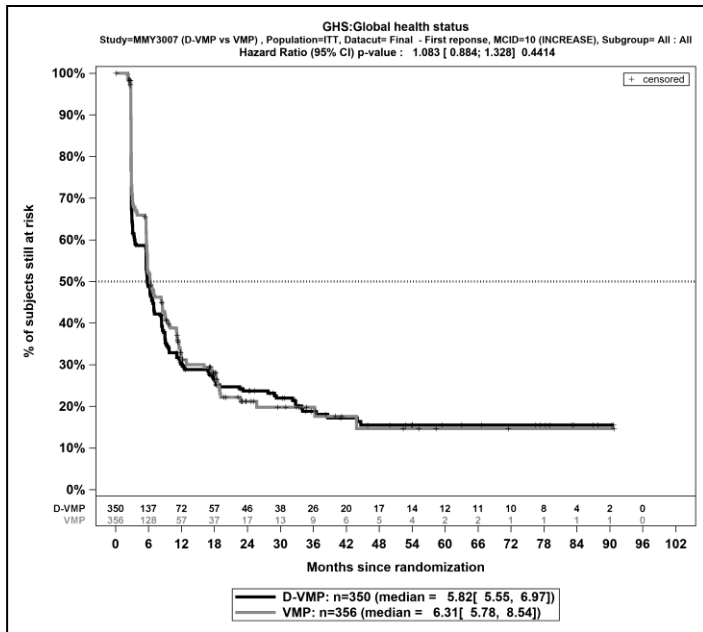
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Diarrhoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

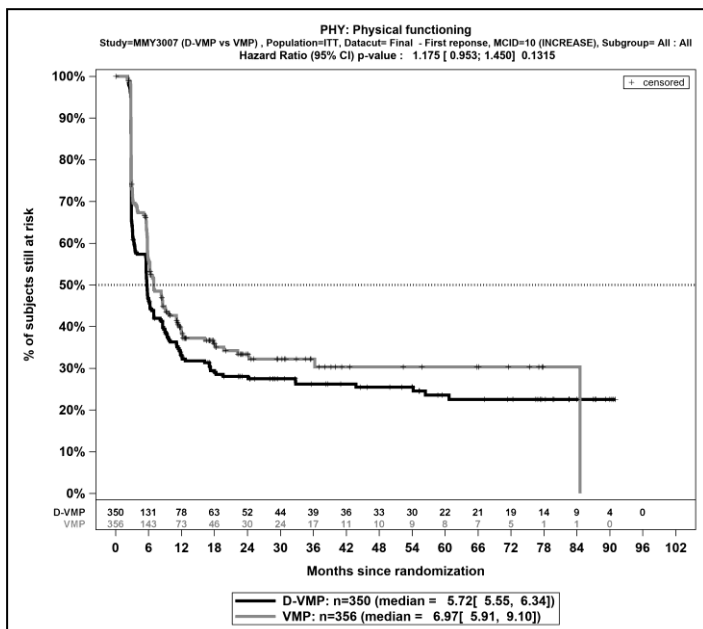
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung ≥ MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORCT QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Lebensqualität – RCT



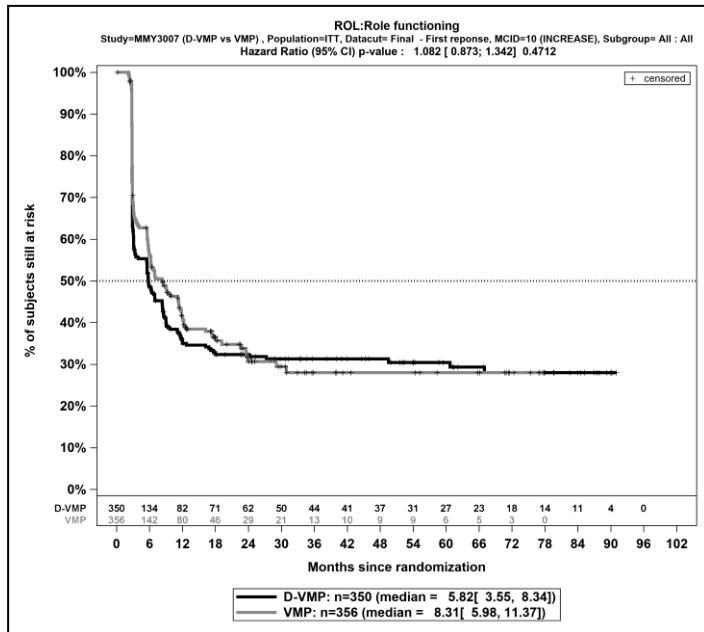
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung \geq MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



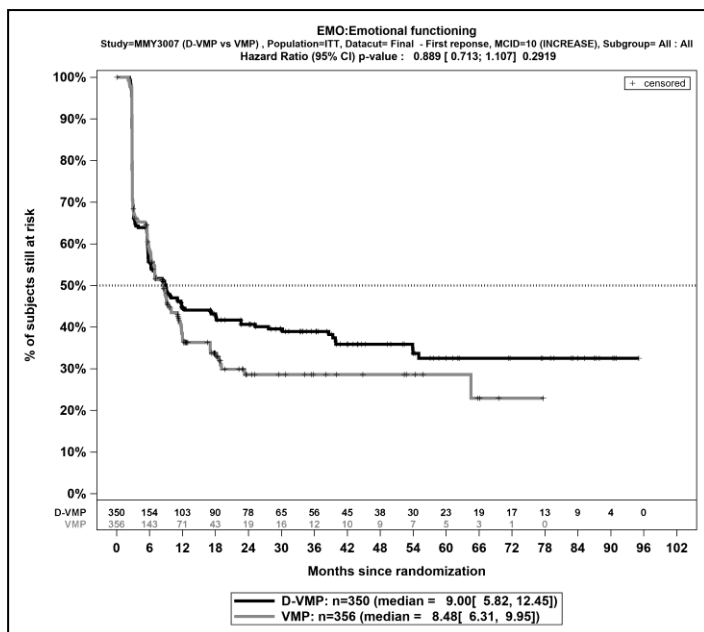
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Physische Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



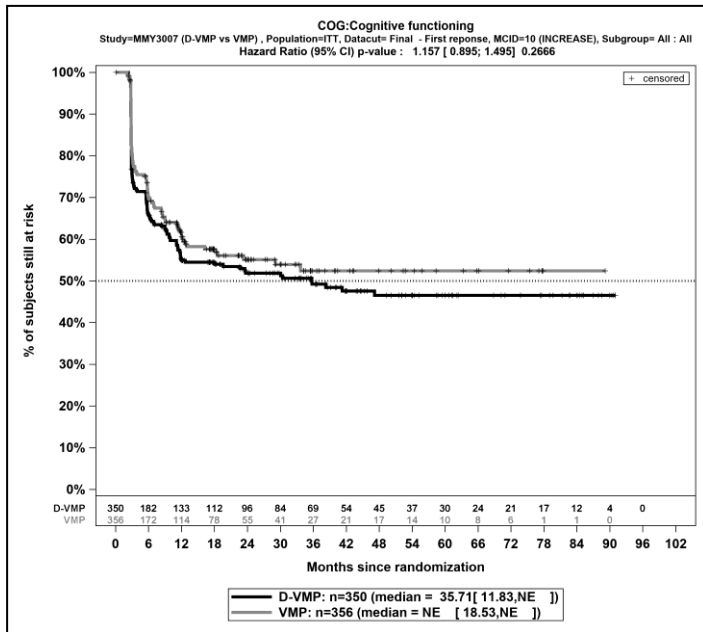
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion erste Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



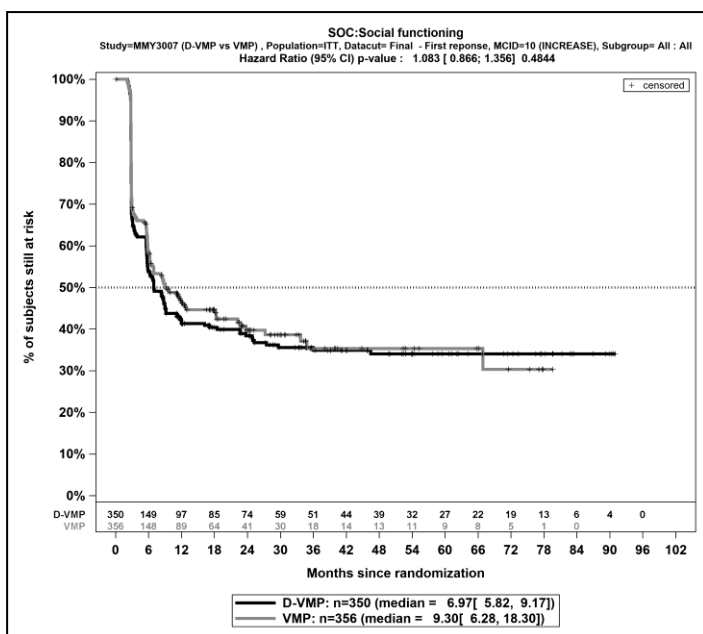
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion erste Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



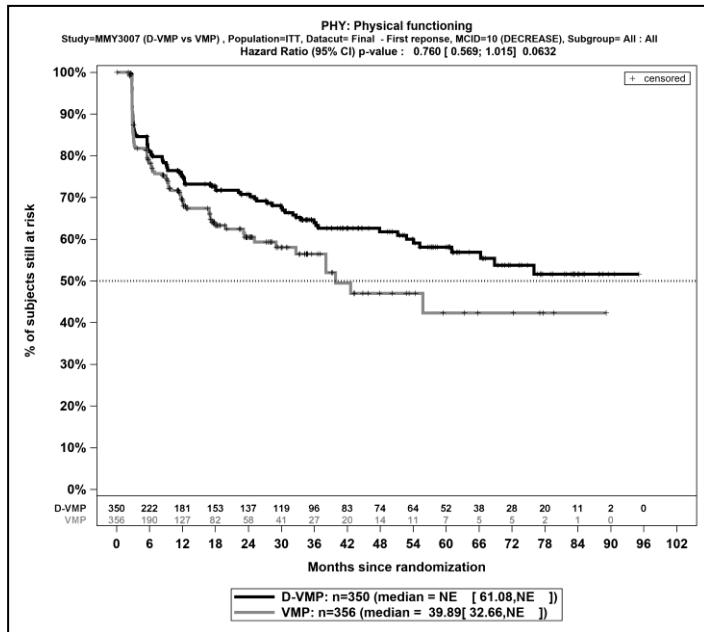
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



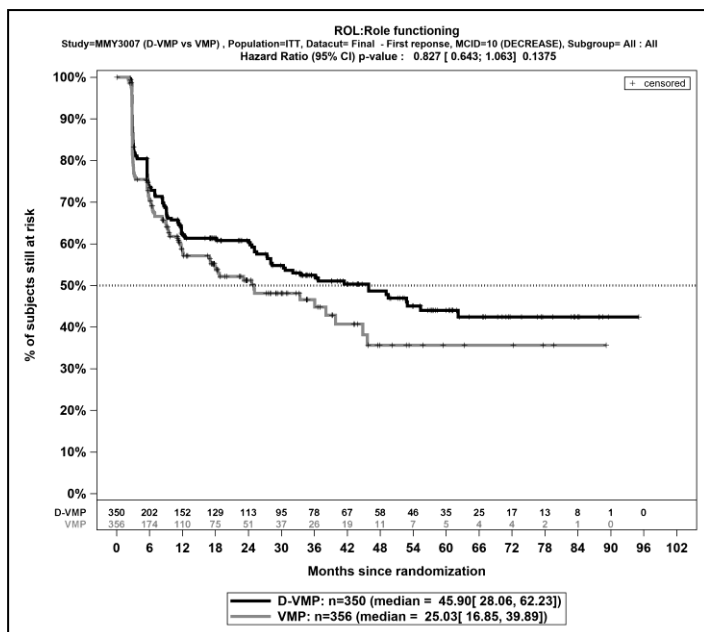
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



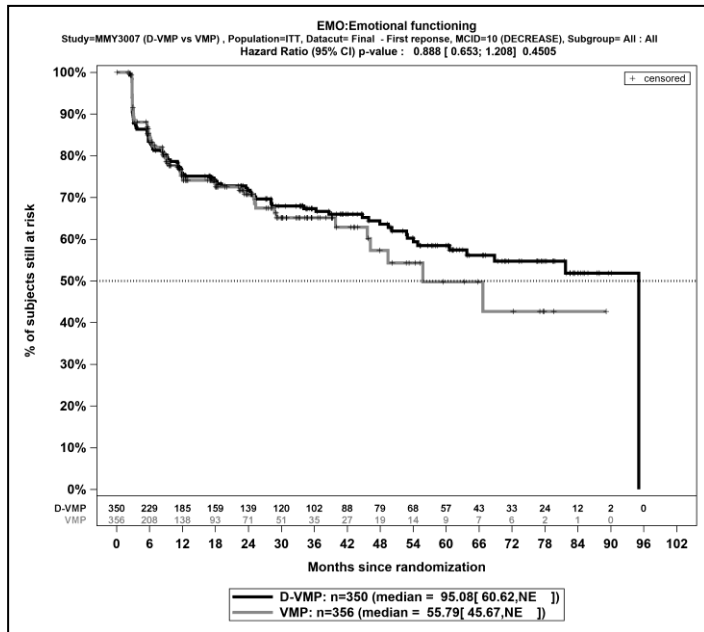
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Physische Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



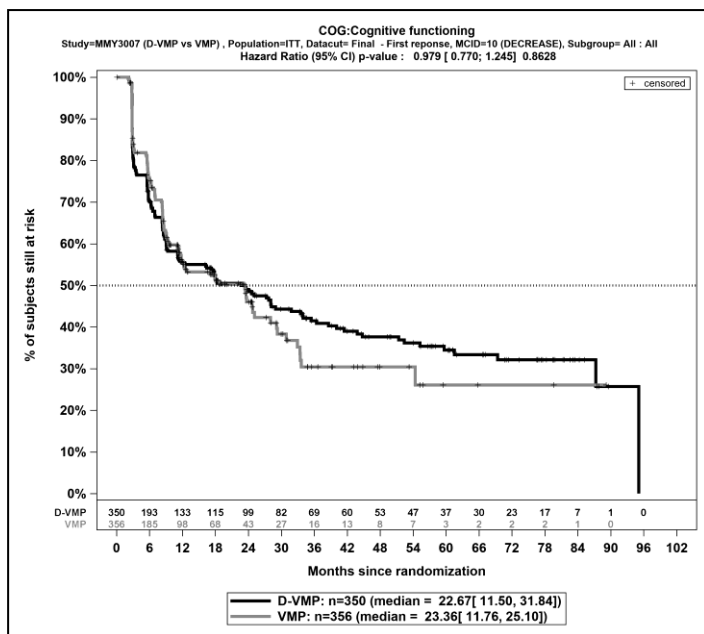
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



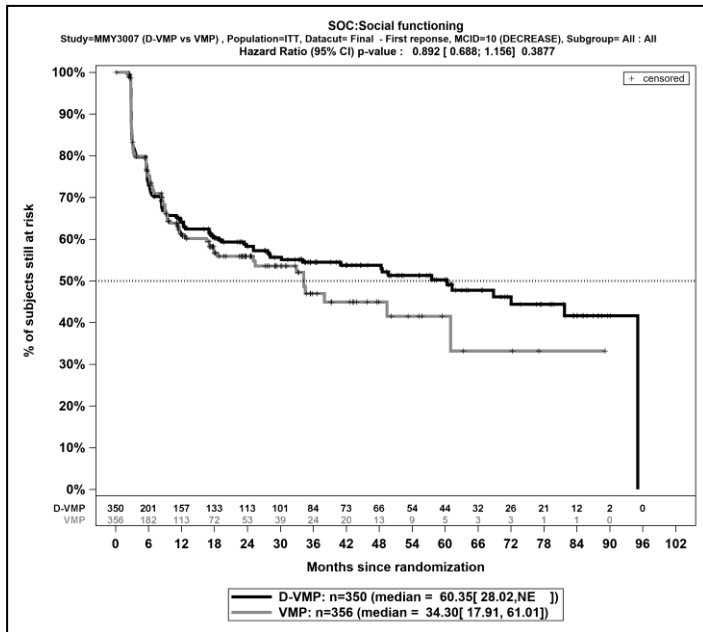
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion erste Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion erste Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

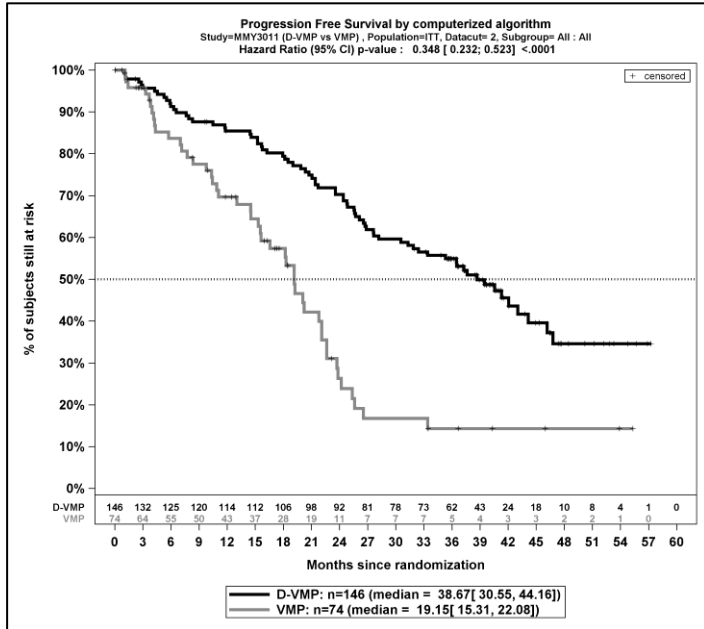


Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3007 (15)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

Studie OCTANS

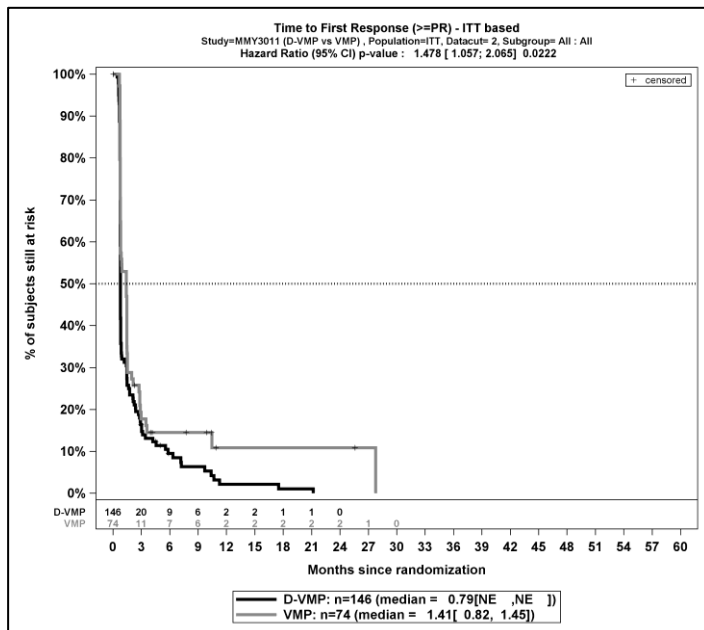
Morbidität – Progressionsfreies Überleben – RCT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

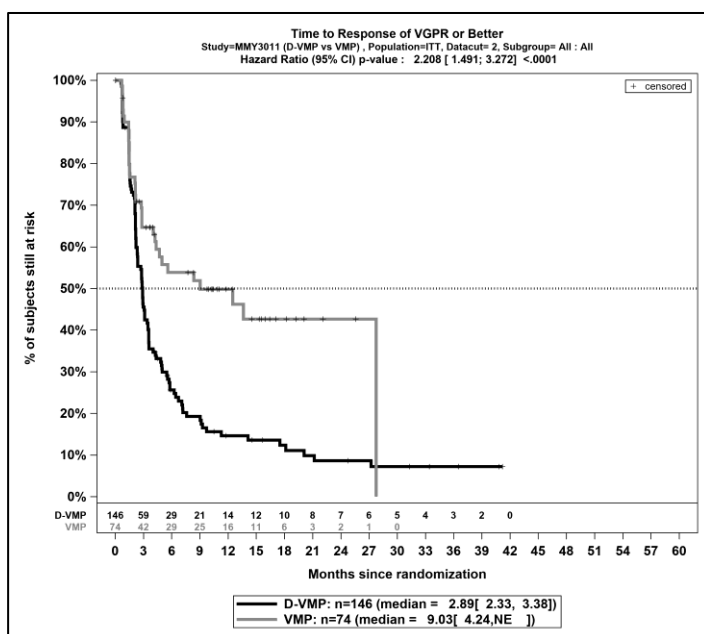
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen – RCT



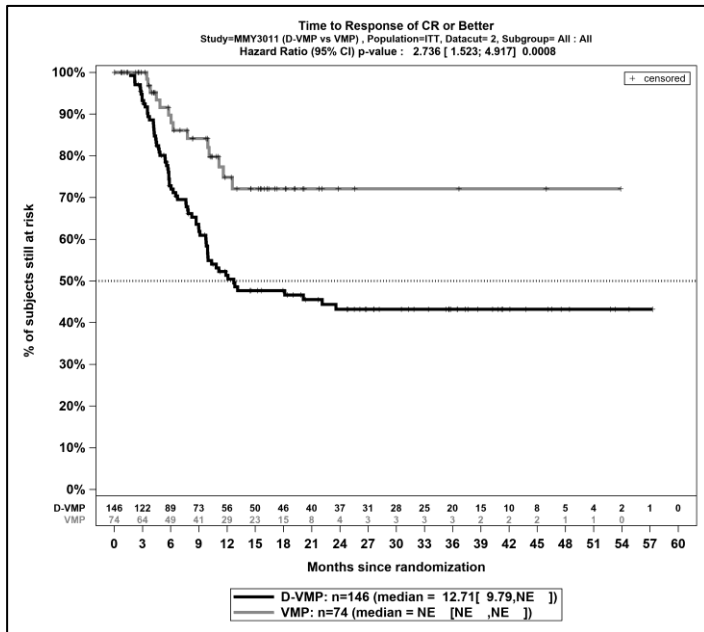
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

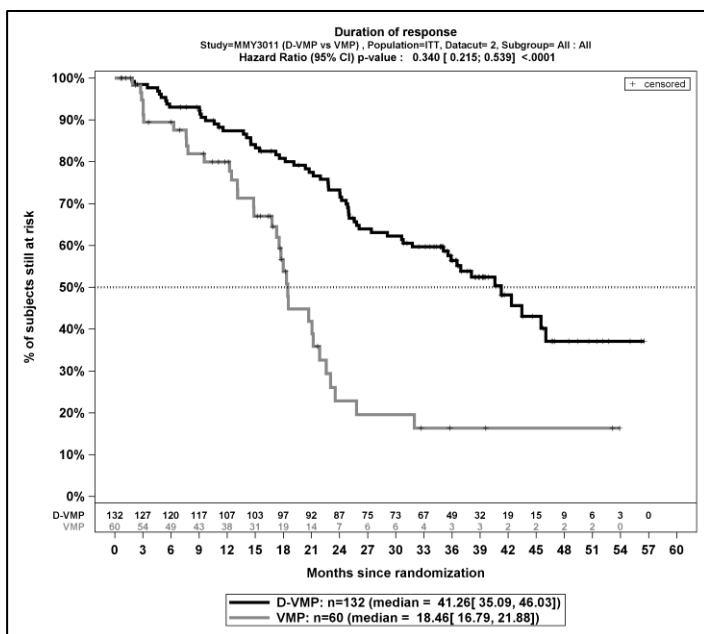
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen ≥VGPR*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

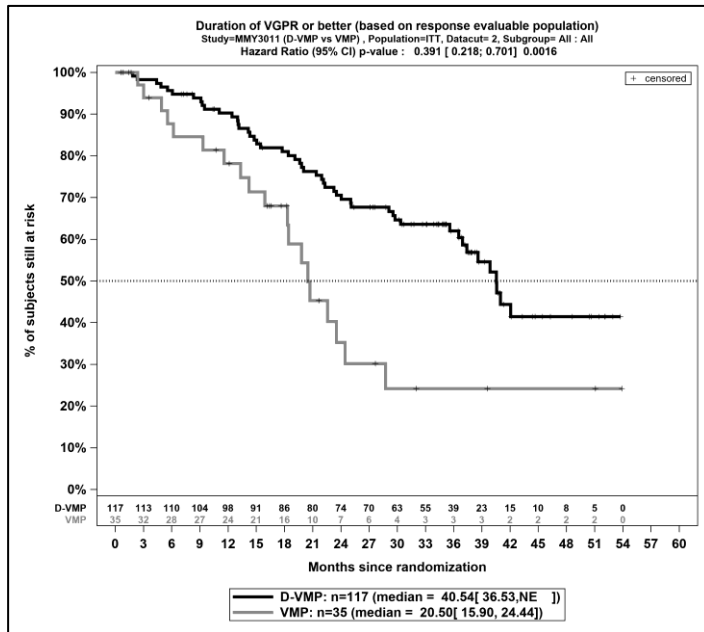
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen \geq CR*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

Morbidität – Dauer des Ansprechens – RCT



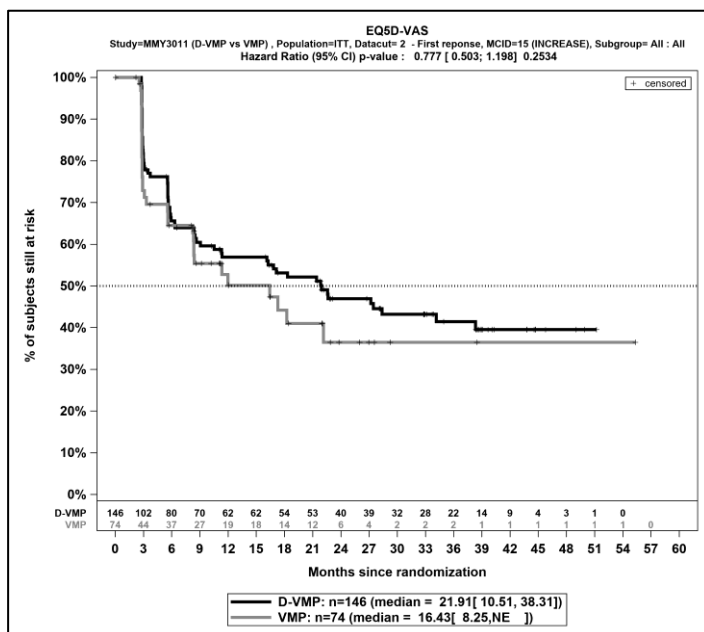
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens \geq PR*, Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



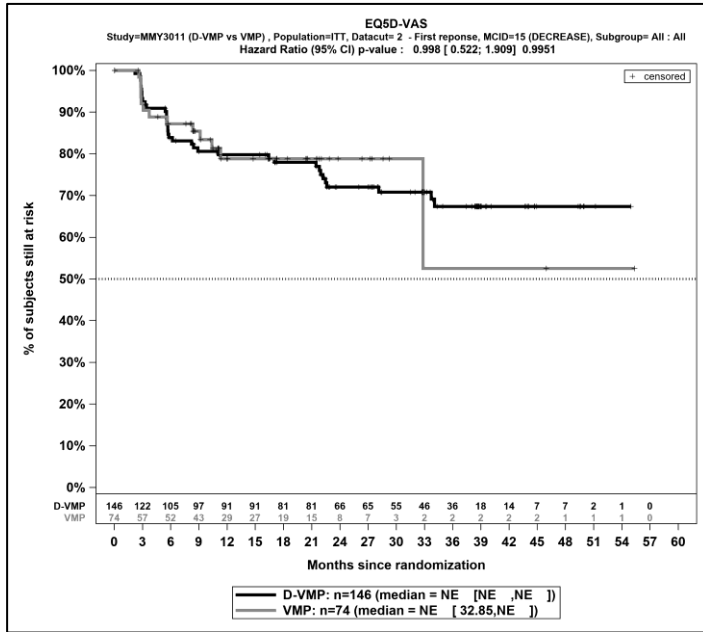
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens \geq VGPR (Population mit bewertbarem Ansprechen)*, Population mit bewertbarem Ansprechen \geq VGPR, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

Morbidität – EQ-5D VAS – RCT



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

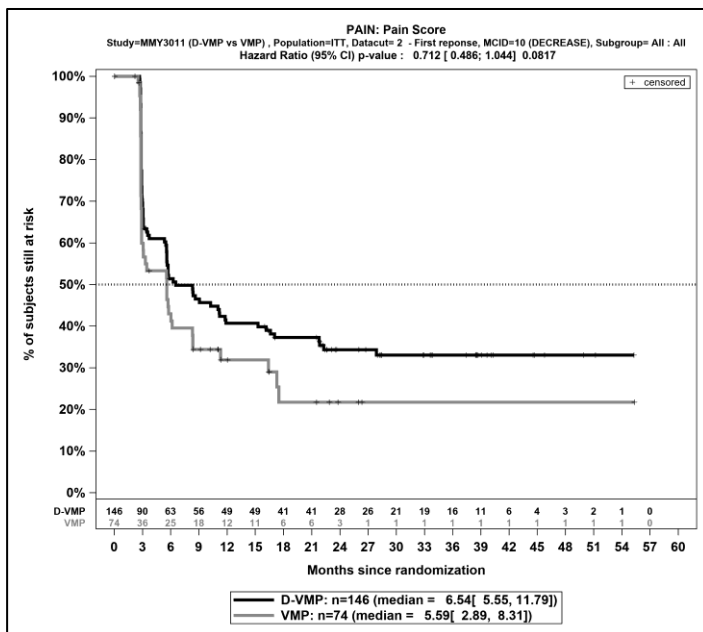
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS erste Verbesserung \geq Schwellenwert 15*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

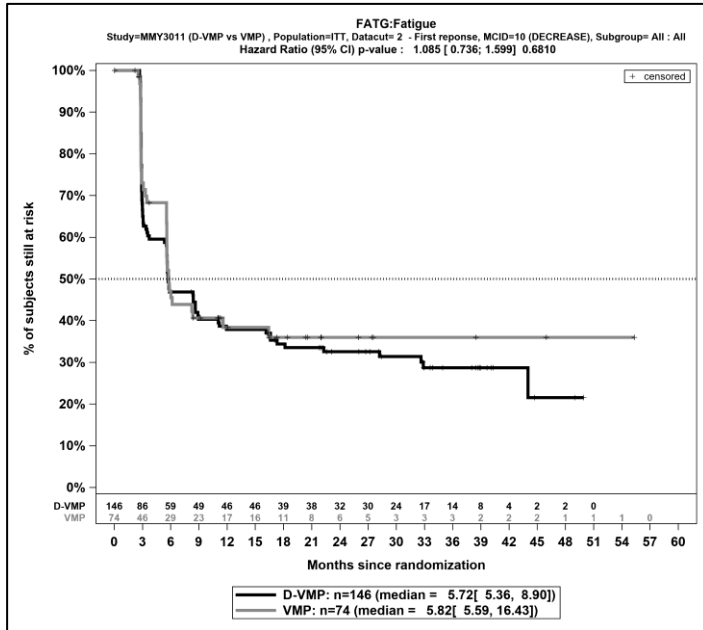
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

Morbidität – EORCT QLQ-C30 Symptomskalen – RCT



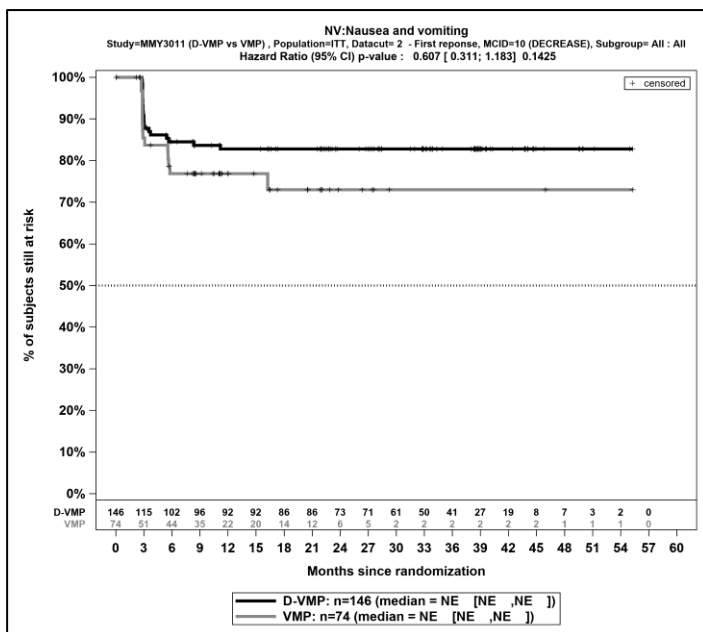
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz erste Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



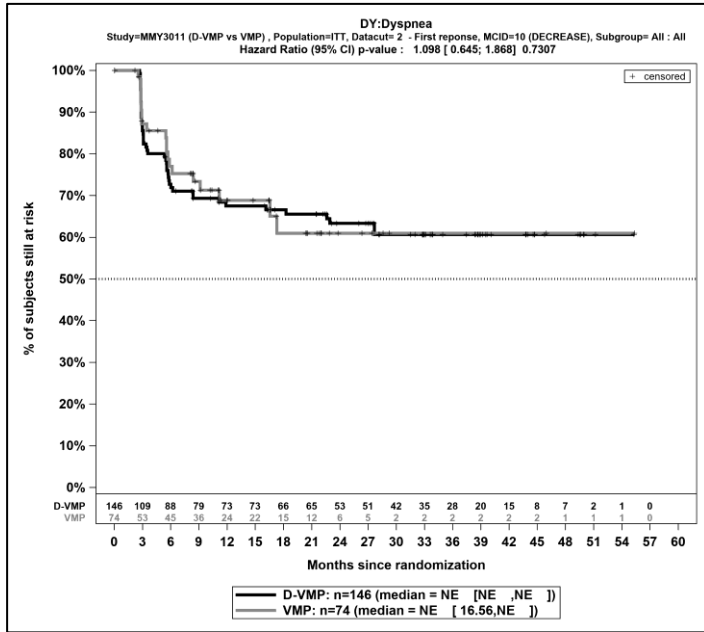
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue erste Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



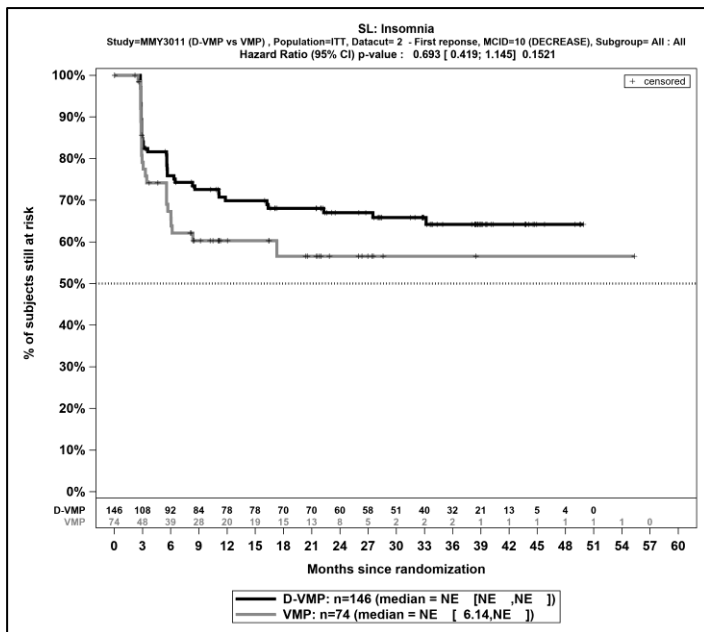
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



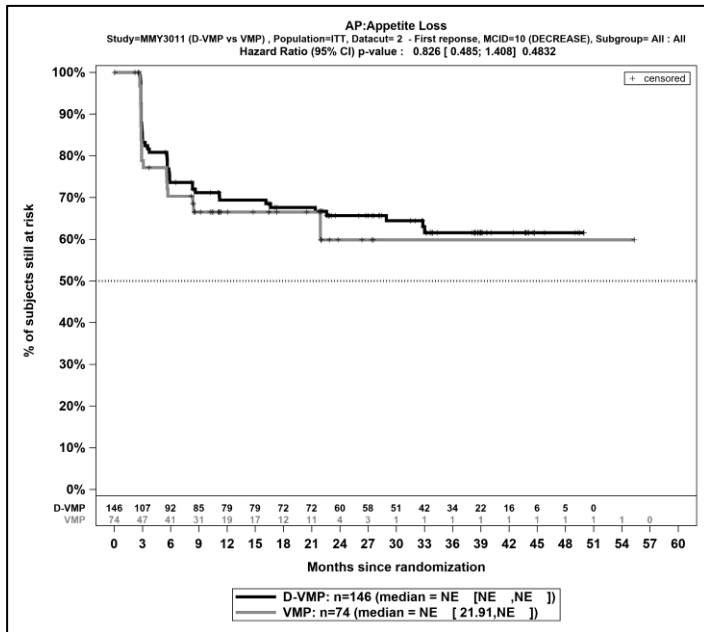
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe erste Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



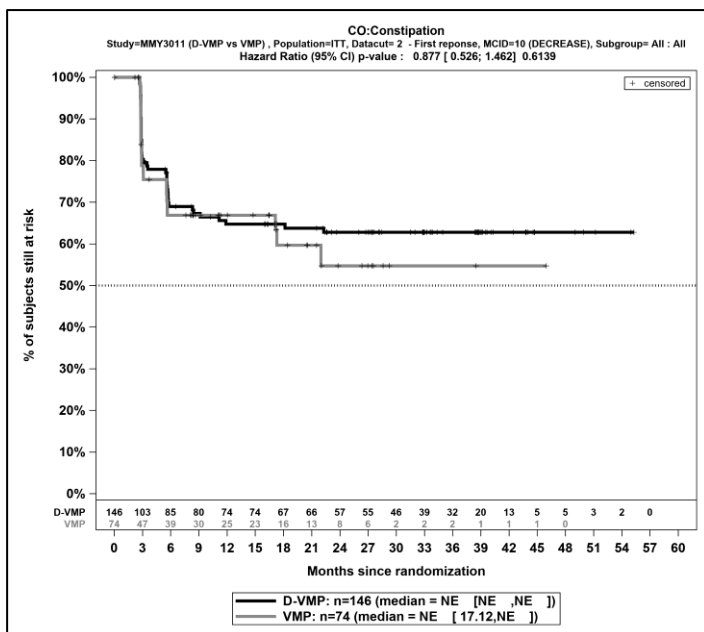
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie erste Verbesserung ≥ MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



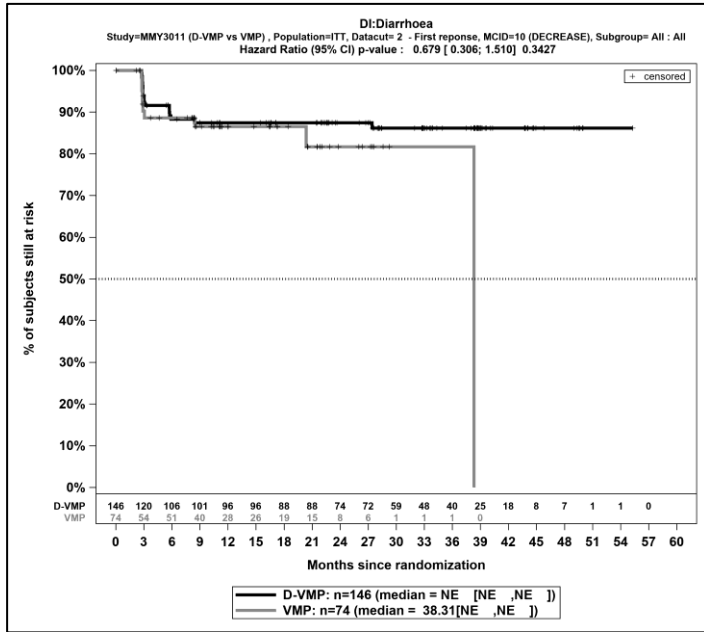
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit erste Verbesserung \geq MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



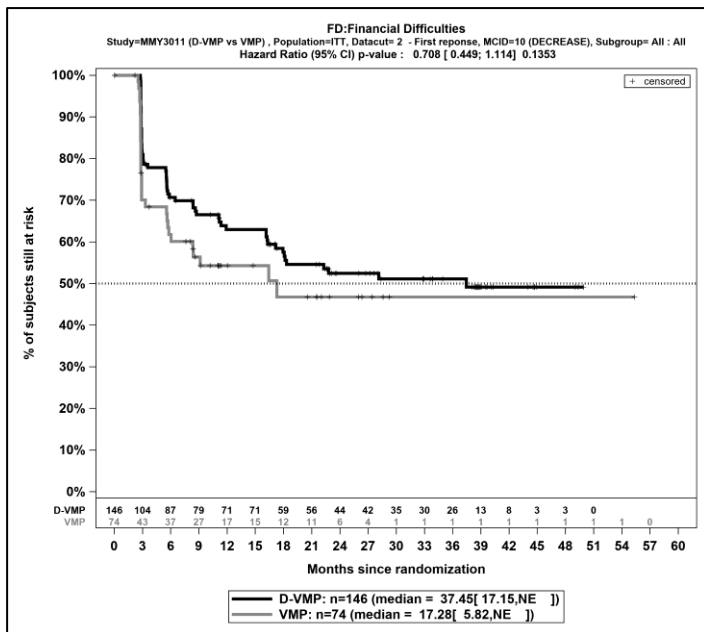
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation erste Verbesserung \geq MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



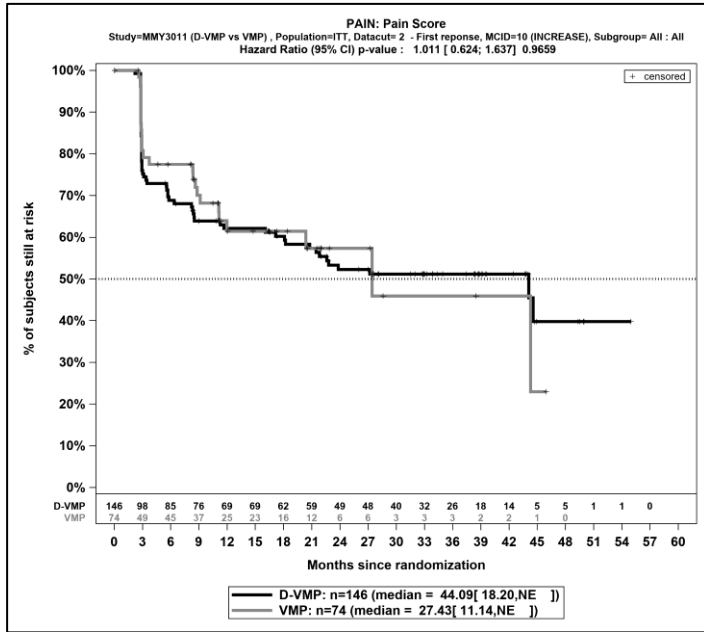
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Diarrhoe erste Verbesserung \geq MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



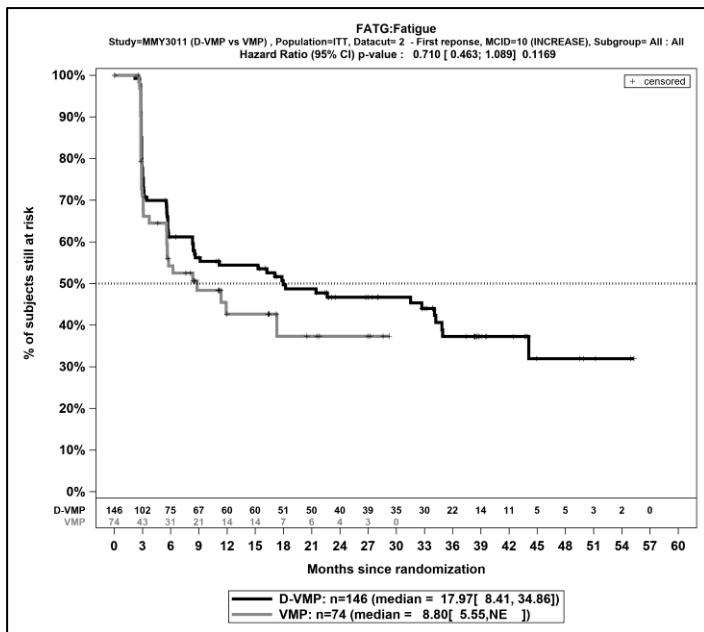
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung \geq MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



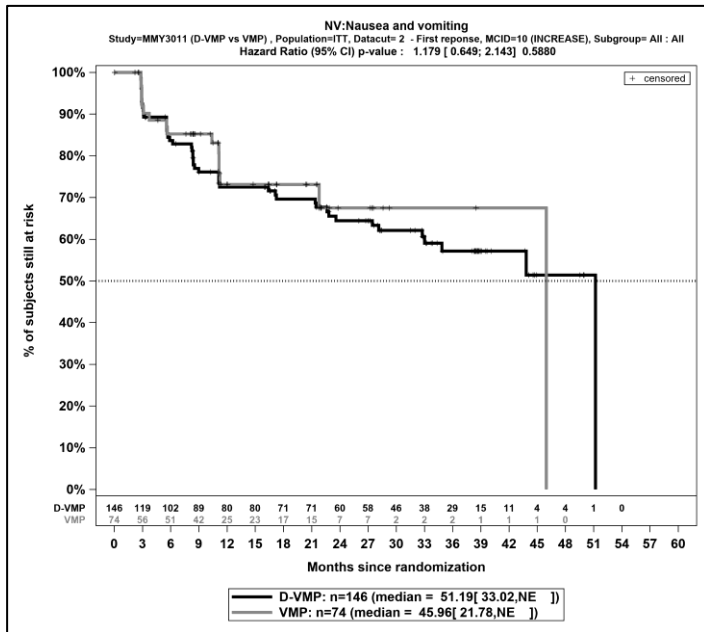
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz erste Verschlechterung \geq MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



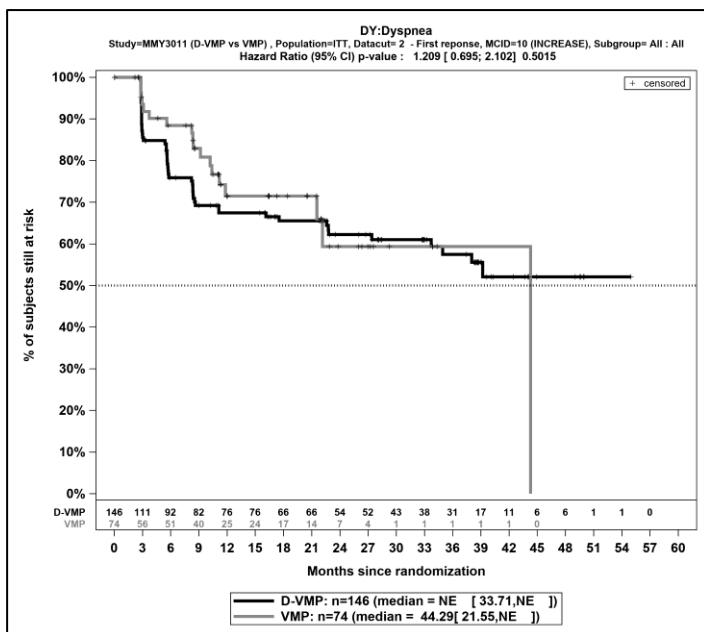
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue erste Verschlechterung \geq MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



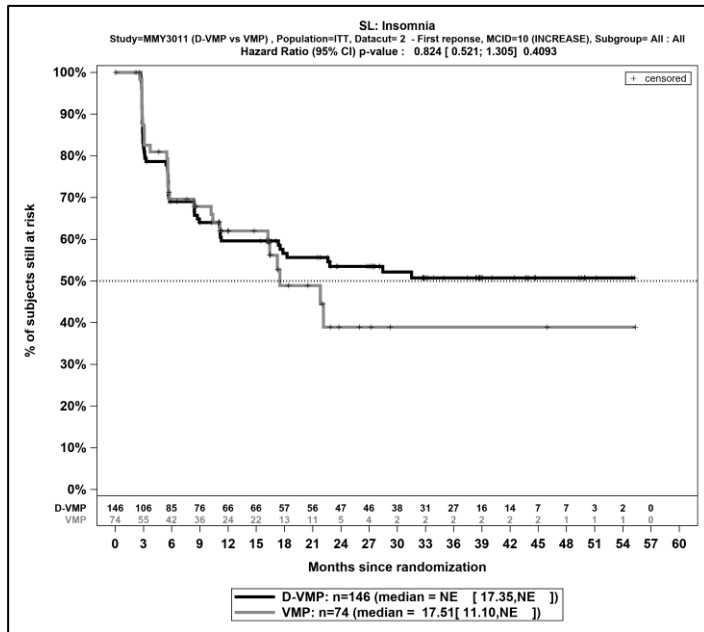
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



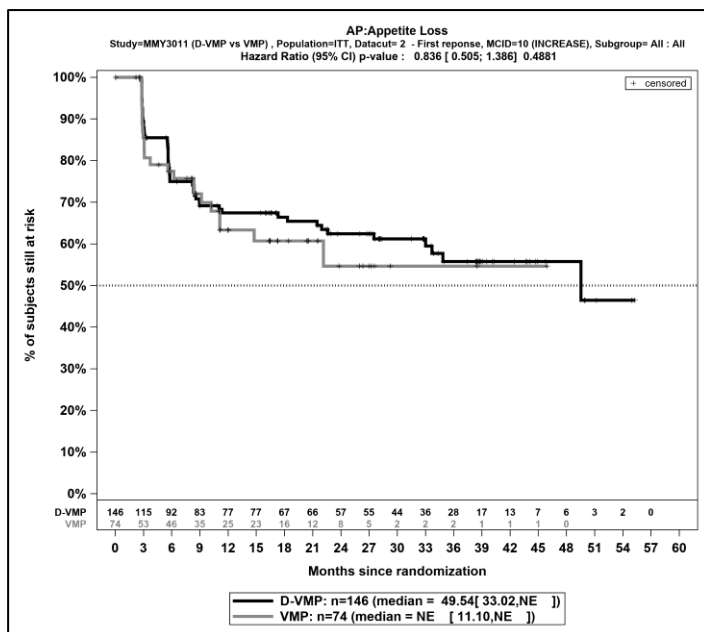
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe erste Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



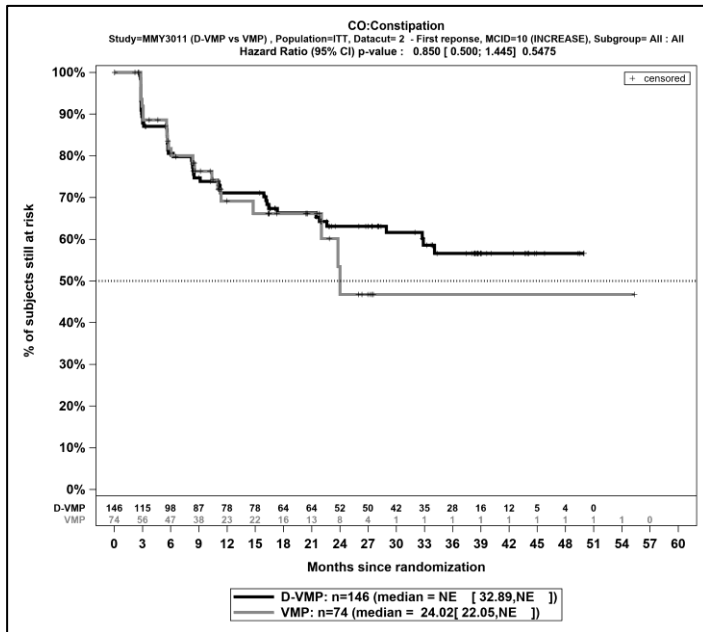
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie erste Verschlechterung \geq MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



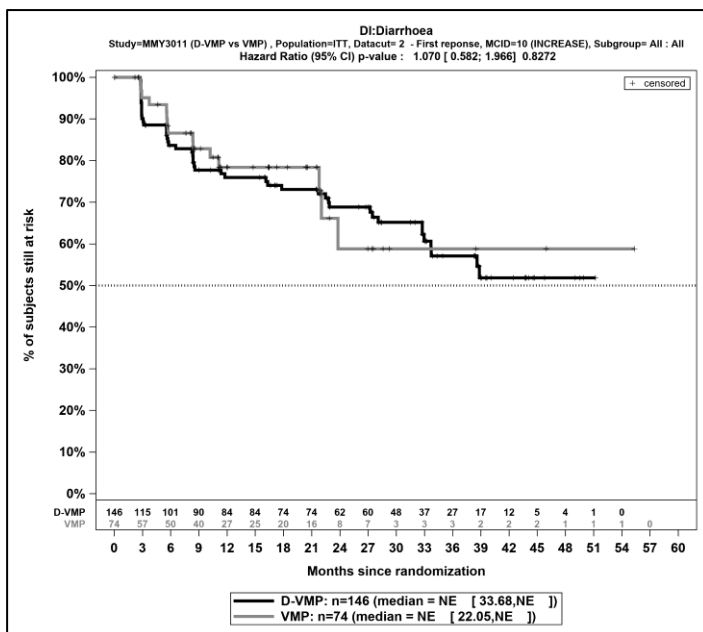
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit erste Verschlechterung \geq MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



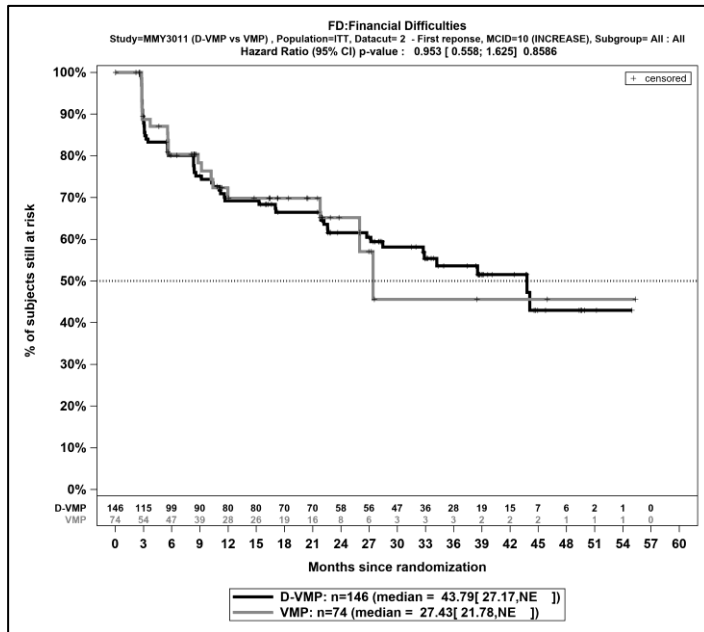
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation erste Verschlechterung \geq MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

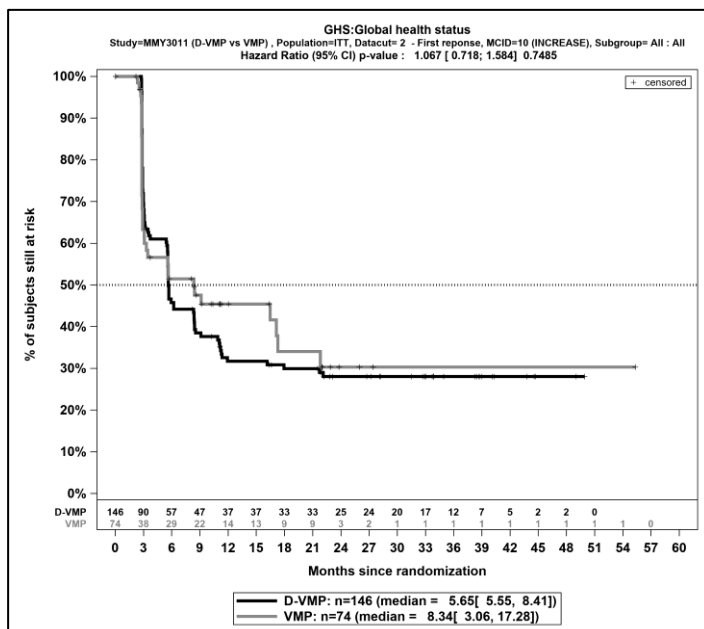
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Diarrhoe erste Verschlechterung \geq MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

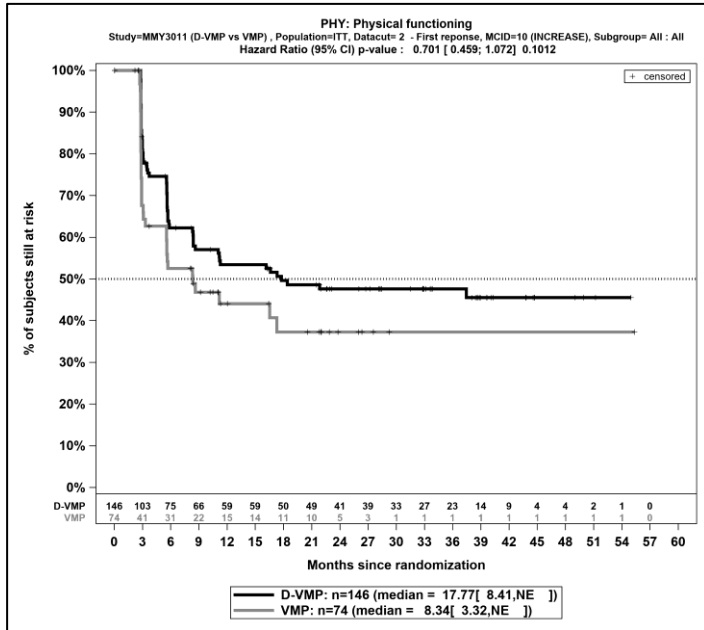
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung* \geq MCID 10, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORCT QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Lebensqualität – RCT



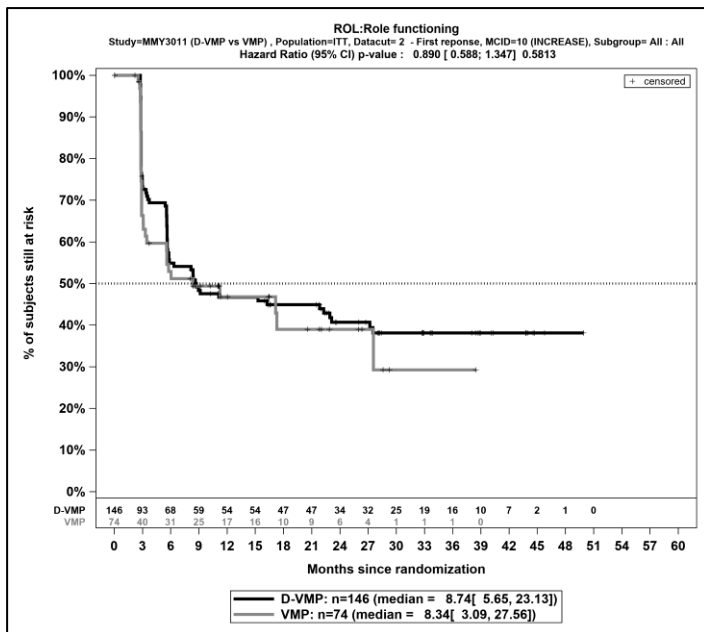
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



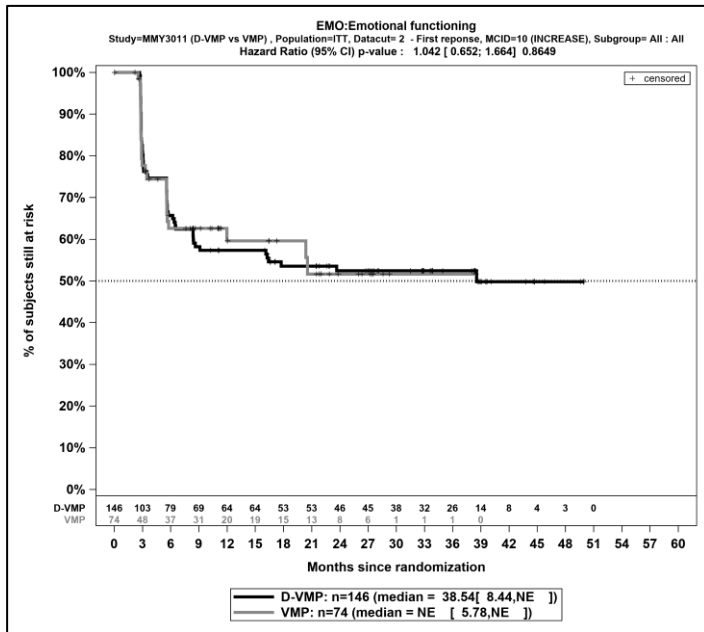
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Physische Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



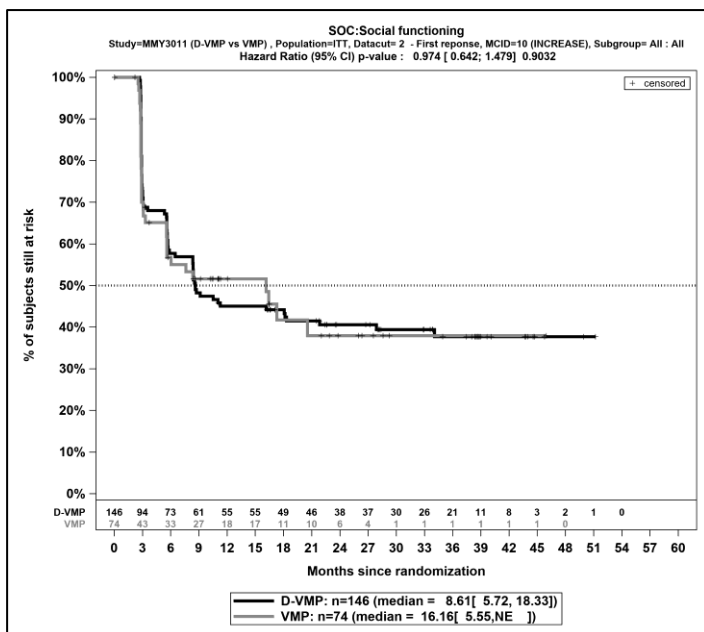
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion erste Verbesserung \geq MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



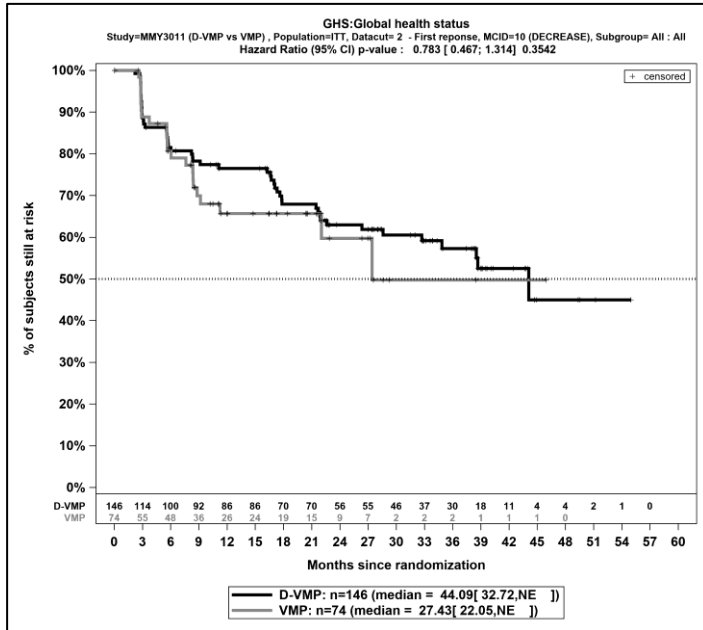
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion erste Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



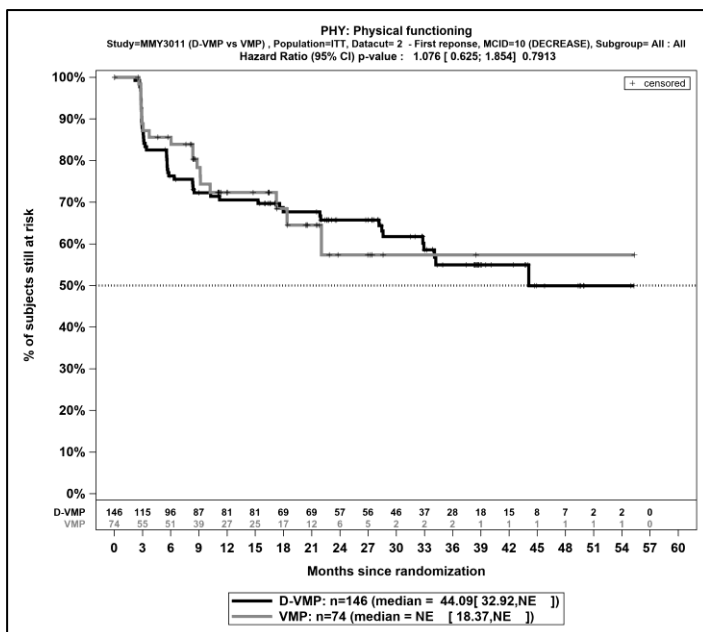
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion erste Verbesserung* \geq MCID 10, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



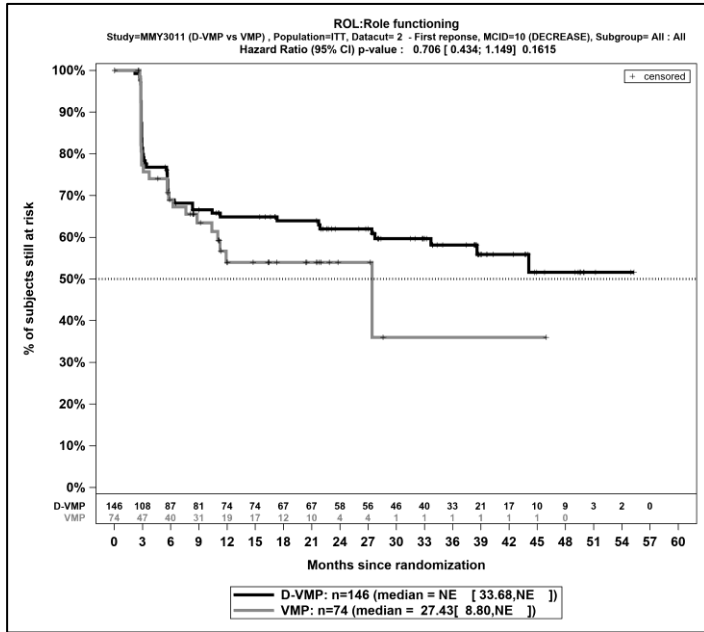
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung \geq MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



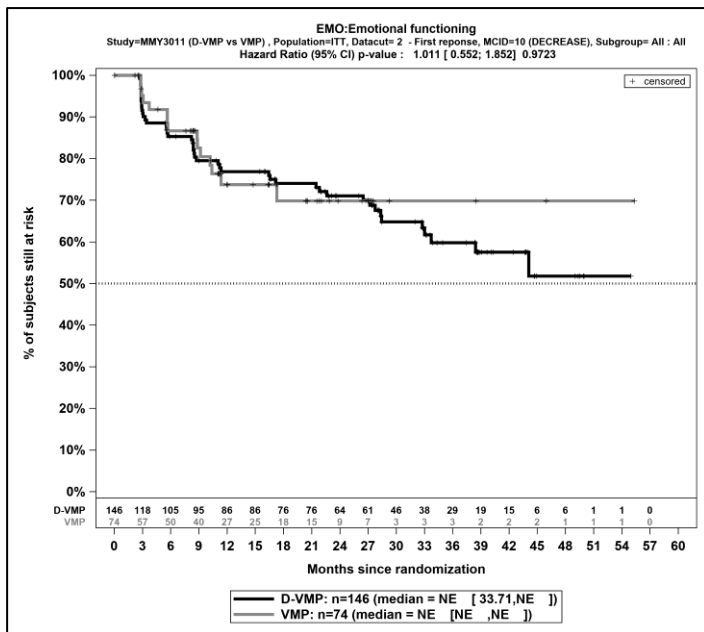
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Physische Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



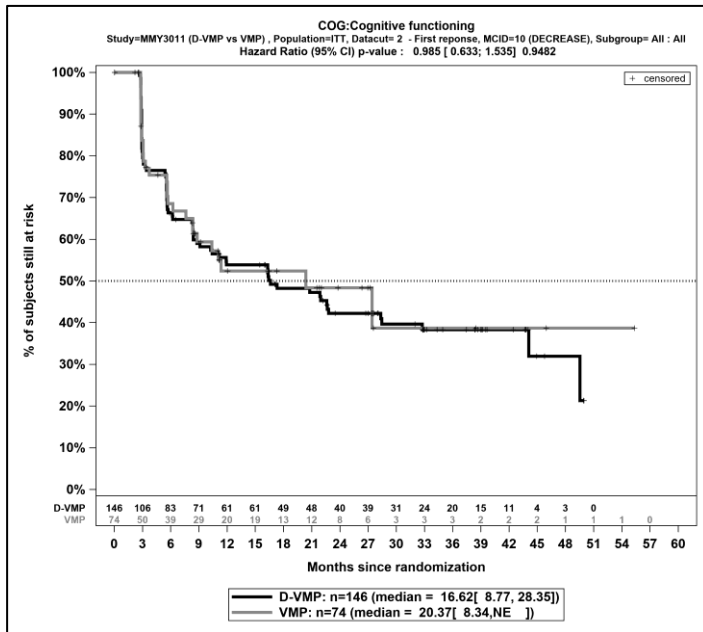
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



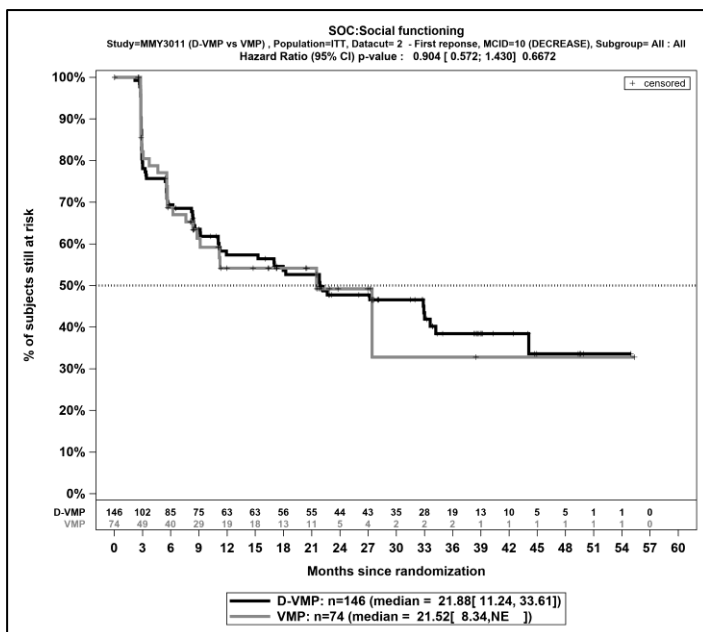
Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Emotionale Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Quelle: Janssen Zusatzanalysen 54767414MMY3011 (66)

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10*, ITT-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

Anhang 4-H: Spezifizierung der nicht über SOC, SMQ oder HLT definierten Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse

Die für die in den Studien ALCYONE und OCTANS spezifizierte Aggregation von PT als *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* ist den jeweiligen Studienunterlagen (93, 94, 151, 152) bei der Beschreibung der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zu entnehmen.

UE von besonderem Interesse der Studien ALCYONE und OCTANS**Opportunistische Infektionen (ALCYONE und OCTANS)**

Folgende PT sind aggregiert:

Herpes zoster
Oraler Herpes
Orale Candidose
Orale Pilzinfektion
Pilzinfektion
Herpesvirus-Infektion
Durch Pilze verursachte Hautinfektion
Balanitis durch Candida
Candida-Infektion
Zytomegalievirus-Infektion
Pneumonie durch Legionella
Pneumonie durch Klebsiella
Pneumonie durch Streptokokken
Pseudomonas-Infektion
Augeninfektion durch Pilz
Ösophagitis durch Pilzbefall
Genitaler Herpes
Genitaler Herpes simplex
Pilzinfektion der Geschlechtsorgane
Herpes Simplex
Nasenherpes
Candidose des Ösophagus
Herpes simplex am Auge
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie
Pneumonie durch Zytomegalievirus
Sepsis durch Pseudomonas
Lungentuberkulose
Candida der Haut
Tinea-Infektion

Tinea cruris
Tinea versicolour
Pilzinfektion der Zunge
Windpocken
Varizella zoster-Virusinfektion
Bronchopulmonale Aspergillose
Legionelleninfektion
Onychomykose
Pneumonie durch Staphylokokken
Systemmykose
Vulvovaginale Candidose
Vulvovaginale Pilzinfektion
Chorioretinitis durch Zytomegalievirus
Candidasepsis
Disseminierte Herpes zoster-Infektion
Candidose des Oropharynx
Tuberkulose
Tuberkulöse Pleuritis

Anämie (ALCYONE und OCTANS)

Folgende PT sind aggregiert:

Erste Unterkategorie der SMQ Hämatopoetische Erythropenie
Anämie
Makrozytäre Anämie
Megaloblastäre Anämie
Autoimmunhämolytische Anämie

Zytopenie (ALCYONE und OCTANS)

Aggregation der AESI Anämie, Lymphopenie, Thrombozytopenie und Neutropenie.

Lymphopenie (ALCYONE und OCTANS)

Folgende PT sind aggregiert:

B-Zellen erniedrigt
Lymphozytenzahl erniedrigt
Lymphopenie
T-Zellen erniedrigt

Neutropenie (ALCYONE und OCTANS)

Folgende PT sind aggregiert:

Agranulozytose
Febrile Neutropenie
Granulozytenzahl erniedrigt
Granulozytopenie
Neutropenie
Neutropenische Infektion
Neutropenische Sepsis
Neutrophilenzahl anomal
Neutrophilenzahl erniedrigt

Thrombozytopenie (ALCYONE und OCTANS)

Folgende PT sind aggregiert:

Megakaryozyten erniedrigt
Thrombozytenzahl vermindert
Thrombozytenstörung
Thrombozytenbildung vermindert
Thrombozytopenie

Intravaskuläre Hämolyse (ALCYONE und OCTANS)

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

Hypertonie (nur ALCYONE)

Folgendes PT wird erfasst:

Hypertonie

Reaktivierung einer Hepatitis B (nur ALCYONE)

Folgendes PT wird erfasst:

Reaktivierung einer Hepatitis B

COVID-19 (nur ALCYONE)

Folgendes PT wird erfasst:

COVID-19

Interferenz mit Blutkompatibilitätstest (nur OCTANS)

Folgende PT sind aggregiert:

Coombs-Test indirekt positiv

Kreuztest inkompatibel

Labortestinterferenz

Anhang 4-I: Tabellarische Darstellung aller Subgruppenanalysen (signifikant und nicht-signifikant)

In diesem Anhang 4-I werden zusätzlich zu den in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentierten Subgruppen alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p-Interaktionswert präsentiert, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Angaben zur medianen Zeit bis zum Ereignis erfolgen in der Zeiteinheit Monate. Angaben zu der Analyse-Population, zu den Abkürzungen und zu der Quelle können den Legenden der jeweiligen Hauptanalysen in Abschnitt 4.3.1.3.1 entnommen werden. Die angewendeten statistischen Methoden der jeweiligen Subgruppenanalyse sind in Abschnitt 4.2.5.5.3 beschrieben.

Studie ALCYONE**Mortalität – Gesamtüberleben – RCT**Tabelle 4-205 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Gesamtüberleben*, Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Gesamtüberleben						
Gesamtüberleben, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	172/350 (49,1%)	82,96 [72,48; NA]	217/356 (61,0%)	53,59 [46,32; 60,91]	0,65 [0,53; 0,80] p<0,0001	<0,0001
Gesamtüberleben, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,3771						
<75 Jahre	112/246 (45,5%)	89,17 [78,72; NA]	144/249 (57,8%)	56,58 [47,70; 69,36]	0,62 [0,48; 0,79] p=0,0001	0,0001
≥75 Jahre	60/104 (57,7%)	59,14 [50,73; 82,69]	73/107 (68,2%)	49,68 [39,23; 57,49]	0,74 [0,53; 1,04] p=0,0840	0,0829
Gesamtüberleben, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4636						
männlich	84/160 (52,5%)	72,67 [60,29; 89,07]	99/167 (59,3%)	50,73 [42,25; 68,47]	0,71 [0,53; 0,95] p=0,0204	0,0198
weiblich	88/190 (46,3%)	89,17 [74,05; NA]	118/189 (62,4%)	55,10 [46,92; 64,79]	0,60 [0,46; 0,79] p=0,0003	0,0003
Gesamtüberleben, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,1991						
>60 ml/min	99/200 (49,5%)	85,95 [64,53; NA]	119/211 (56,4%)	57,92 [47,87; 72,61]	0,72 [0,55; 0,94] p=0,0162	0,0157
≤60 ml/min	73/150 (48,7%)	80,07 [63,57; NA]	98/145 (67,6%)	48,07 [37,98; 56,02]	0,56 [0,41; 0,76] p=0,0002	0,0002
Gesamtüberleben, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,1582						

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
normal	151/304 (49,7%)	82,69 [69,75; NA]	181/304 (59,5%)	55,72 [48,07; 66,43]	0,68 [0,55; 0,85] p=0,0006	0,0005
beeinträchtigt	21/46 (45,7%)	85,95 [44,58; NA]	36/52 (69,2%)	40,67 [26,48; 56,02]	0,49 [0,28; 0,84] p=0,0092	0,0078
Gesamtüberleben, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6227						
I	19/69 (27,5%)	94,39 [94,39; NA]	27/67 (40,3%)	NA [67,02; NA]	0,53 [0,29; 0,95] p=0,0333	0,0305
II	68/139 (48,9%)	82,96 [59,50; NA]	96/160 (60,0%)	61,31 [50,73; 78,09]	0,70 [0,51; 0,96] p=0,0247	0,0240
III	85/142 (59,9%)	63,57 [52,93; 79,21]	94/129 (72,9%)	42,32 [36,04; 46,92]	0,60 [0,45; 0,81] p=0,0007	0,0006
Gesamtüberleben, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7699						
IgG	105/207 (50,7%)	80,95 [62,85; NA]	133/218 (61,0%)	58,15 [46,92; 69,36]	0,70 [0,54; 0,90] p=0,0062	0,0059
nicht-IgG	48/82 (58,5%)	72,51 [54,37; 85,95]	52/83 (62,7%)	46,16 [42,74; 56,58]	0,73 [0,49; 1,08] p=0,1147	0,1132
Gesamtüberleben, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,1761						
Hochrisiko	35/53 (66,0%)	46,16 [26,74; 72,51]	31/45 (68,9%)	39,46 [31,61; 54,08]	0,91 [0,56; 1,47] p=0,6954	0,6953
Standardrisiko	122/261 (46,7%)	85,95 [78,72; NA]	156/257 (60,7%)	55,10 [48,07; 66,43]	0,59 [0,47; 0,75] p<0,0001	<0,0001
Gesamtüberleben, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0359						

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
0	26/78 (33,3%)	NA [82,96; NA]	58/99 (58,6%)	53,68 [43,89; 75,73]	0,40 [0,25; 0,63] p<0,0001	<0,0001
1-2	146/272 (53,7%)	72,48 [59,24; 85,95]	159/257 (61,9%)	52,86 [45,21; 58,91]	0,72 [0,58; 0,90] p=0,0045	0,0043
Gesamtüberleben, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,2653						
EMA-Population	143/273 (52,4%)	74,05 [60,09; 85,95]	171/270 (63,3%)	52,76 [44,58; 58,58]	0,69 [0,55; 0,86] p=0,0011	0,0010
Nicht EMA-Population	29/77 (37,7%)	94,39 [87,26; NA]	46/86 (53,5%)	61,31 [44,81; 83,58]	0,50 [0,32; 0,80] p=0,0041	0,0034
Gesamtüberleben, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5937						
Europa	149/289 (51,6%)	80,95 [63,84; 89,07]	187/295 (63,4%)	53,59 [45,70; 58,91]	0,67 [0,54; 0,83] p=0,0002	0,0002
andere	23/61 (37,7%)	NA [69,75; NA]	30/61 (49,2%)	57,92 [39,56; NA]	0,57 [0,33; 0,99] p=0,0443	0,0417
Gesamtüberleben, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,4421						
weiß	154/297 (51,9%)	80,07 [63,57; 89,07]	191/304 (62,8%)	52,86 [45,70; 58,78]	0,67 [0,54; 0,83] p=0,0002	0,0002
andere	18/53 (34,0%)	NA [72,67; NA]	26/52 (50,0%)	78,09 [39,56; NA]	0,54 [0,29; 0,98] p=0,0423	0,0391

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

Mortalität – Sensitivitätsanalyse Gesamtüberleben – RCTTabelle 4-206 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Gesamtüberleben*, Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Sensitivitätsanalyse Gesamtüberleben						
Sensitivitätsanalyse Gesamtüberleben, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	143/350 (40,9%)	NA [NA; NA]	187/356 (52,5%)	53,59 [46,32; 60,91]	0,66 [0,53; 0,82] p=0,0002	0,0002
Sensitivitätsanalyse Gesamtüberleben, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,3930						
<75 Jahre	92/246 (37,4%)	NA [NA; NA]	124/249 (49,8%)	56,58 [47,70; NA]	0,62 [0,47; 0,81] p=0,0005	0,0004
≥75 Jahre	51/104 (49,0%)	59,14 [50,73; NA]	63/107 (58,9%)	49,68 [39,23; 57,49]	0,75 [0,52; 1,08] p=0,1239	0,1221
Sensitivitätsanalyse Gesamtüberleben, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6532						
männlich	70/160 (43,8%)	NA [60,29; NA]	86/167 (51,5%)	50,73 [42,25; NA]	0,69 [0,51; 0,95] p=0,0235	0,0228
weiblich	73/190 (38,4%)	NA [NA; NA]	101/189 (53,4%)	55,10 [46,92; 64,79]	0,62 [0,46; 0,83] p=0,0018	0,0016
Sensitivitätsanalyse Gesamtüberleben, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,2384						
>60 ml/min	83/200 (41,5%)	NA [64,53; NA]	103/211 (48,8%)	57,92 [47,87; NA]	0,72 [0,54; 0,96] p=0,0274	0,0267
≤60 ml/min	60/150 (40,0%)	NA [63,57; NA]	84/145 (57,9%)	48,07 [37,98; 56,02]	0,57 [0,41; 0,79] p=0,0008	0,0007
Sensitivitätsanalyse Gesamtüberleben, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,4694						
normal	123/304 (40,5%)	NA [NA; NA]	156/304 (51,3%)	55,72 [48,07; 66,43]	0,67 [0,53; 0,85] p=0,0010	0,0009

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
beeinträchtigt	20/46 (43,5%)	NA [44,58; NA]	31/52 (59,6%)	40,67 [26,48; 56,02]	0,57 [0,33; 1,01] p=0,0532	0,0502
Sensitivitätsanalyse Gesamtüberleben, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3434						
I	15/69 (21,7%)	NA [NA; NA]	22/67 (32,8%)	NA [67,02; NA]	0,54 [0,28; 1,03] p=0,0627	0,0586
II	58/139 (41,7%)	NA [59,50; NA]	77/160 (48,1%)	61,31 [50,73; NA]	0,77 [0,55; 1,09] p=0,1402	0,1391
III	70/142 (49,3%)	63,57 [52,93; NA]	88/129 (68,2%)	42,32 [36,04; 46,92]	0,56 [0,41; 0,77] p=0,0003	0,0003
Sensitivitätsanalyse Gesamtüberleben, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,6343						
IgG	88/207 (42,5%)	NA [62,85; NA]	109/218 (50,0%)	58,15 [46,92; NA]	0,74 [0,56; 0,98] p=0,0388	0,0378
nicht-IgG	38/82 (46,3%)	NA [54,37; NA]	49/83 (59,0%)	46,16 [42,74; 56,58]	0,63 [0,41; 0,96] p=0,0339	0,0324
Sensitivitätsanalyse Gesamtüberleben, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,1899						
Hochrisiko	32/53 (60,4%)	46,16 [26,74; NA]	30/45 (66,7%)	39,46 [31,61; 54,08]	0,85 [0,52; 1,41] p=0,5367	0,5362
Standardrisiko	97/261 (37,2%)	NA [NA; NA]	133/257 (51,8%)	55,10 [48,07; 66,43]	0,58 [0,44; 0,75] p<0,0001	<0,0001
Sensitivitätsanalyse Gesamtüberleben, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0115						
0	17/78 (21,8%)	NA [NA; NA]	49/99 (49,5%)	53,68 [43,89; NA]	0,33 [0,19; 0,57] p<0,0001	<0,0001

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
1-2	126/272 (46,3%)	NA [59,24; NA]	138/257 (53,7%)	52,86 [45,21; 58,91]	0,74 [0,58; 0,94] p=0,0155	0,0152
Sensitivitätsanalyse Gesamtüberleben, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,3114						
EMA-Population	120/273 (44,0%)	NA [60,09; NA]	148/270 (54,8%)	52,76 [44,58; 58,58]	0,69 [0,54; 0,88] p=0,0027	0,0026
Nicht EMA-Population	23/77 (29,9%)	NA [NA; NA]	39/86 (45,3%)	61,31 [44,81; NA]	0,50 [0,30; 0,84] p=0,0085	0,0073
Sensitivitätsanalyse Gesamtüberleben, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4007						
Europa	124/289 (42,9%)	NA [63,84; NA]	159/295 (53,9%)	53,59 [45,70; 58,91]	0,68 [0,54; 0,86] p=0,0014	0,0014
andere	19/61 (31,1%)	NA [NA; NA]	28/61 (45,9%)	57,92 [39,56; NA]	0,51 [0,28; 0,92] p=0,0247	0,0222
Sensitivitätsanalyse Gesamtüberleben, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,2801						
weiß	129/297 (43,4%)	NA [63,57; NA]	164/304 (53,9%)	52,86 [45,70; 58,78]	0,68 [0,54; 0,86] p=0,0013	0,0012
andere	14/53 (26,4%)	NA [NA; NA]	23/52 (44,2%)	NA [39,56; NA]	0,47 [0,24; 0,92] p=0,0269	0,0235

Morbidität – Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

Tabelle 4-207 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Progressionsfreies Überleben*, Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Progressionsfreies Überleben						
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Gesamt						

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Gesamt	235/350 (67,1%)	36,40 [32,13; 45,67]	294/356 (82,6%)	19,29 [18,00; 20,66]	0,43 [0,36; 0,52] p<0,0001	<0,0001
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,1187						
<75 Jahre	165/246 (67,1%)	37,72 [32,26; 48,10]	209/249 (83,9%)	18,96 [17,58; 19,94]	0,40 [0,32; 0,49] p<0,0001	<0,0001
≥75 Jahre	70/104 (67,3%)	32,89 [22,57; 44,88]	85/107 (79,4%)	20,40 [16,62; 25,20]	0,53 [0,39; 0,74] p=0,0001	0,0001
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1865						
männlich	118/160 (73,8%)	30,88 [22,60; 39,16]	135/167 (80,8%)	19,02 [16,13; 20,76]	0,51 [0,40; 0,66] p<0,0001	<0,0001
weiblich	117/190 (61,6%)	44,88 [35,48; 53,68]	159/189 (84,1%)	19,81 [17,58; 22,21]	0,37 [0,29; 0,48] p<0,0001	<0,0001
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,5857						
>60 ml/min	142/200 (71,0%)	36,53 [29,57; 47,41]	172/211 (81,5%)	19,29 [17,97; 20,96]	0,44 [0,35; 0,55] p<0,0001	<0,0001
≤60 ml/min	93/150 (62,0%)	35,65 [30,85; 51,19]	122/145 (84,1%)	19,29 [15,74; 20,73]	0,42 [0,32; 0,56] p<0,0001	<0,0001
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,4689						
normal	202/304 (66,4%)	36,40 [31,80; 45,80]	252/304 (82,9%)	19,61 [18,30; 20,96]	0,44 [0,36; 0,53] p<0,0001	<0,0001
beeinträchtigt	33/46 (71,7%)	40,12 [18,04; 55,46]	42/52 (80,8%)	13,50 [6,41; 19,81]	0,42 [0,26; 0,68] p=0,0004	0,0003
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9275						

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
I	41/69 (59,4%)	54,44 [30,85; 84,01]	53/67 (79,1%)	24,74 [19,02; 28,52]	0,39 [0,25; 0,59] p<0,0001	<0,0001
II	95/139 (68,3%)	36,17 [29,04; 48,10]	135/160 (84,4%)	18,92 [16,62; 20,66]	0,43 [0,33; 0,56] p<0,0001	<0,0001
III	99/142 (69,7%)	32,95 [27,27; 43,07]	106/129 (82,2%)	18,30 [14,29; 20,07]	0,46 [0,35; 0,61] p<0,0001	<0,0001
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,0910						
IgG	142/207 (68,6%)	35,65 [29,77; 48,00]	184/218 (84,4%)	18,53 [16,82; 20,07]	0,38 [0,30; 0,48] p<0,0001	<0,0001
nicht-IgG	59/82 (72,0%)	31,67 [21,62; 42,51]	70/83 (84,3%)	22,21 [18,00; 25,46]	0,55 [0,39; 0,79] p=0,0011	0,0010
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,0169						
Hochrisiko	44/53 (83,0%)	19,22 [15,70; 21,16]	37/45 (82,2%)	17,97 [13,37; 21,26]	0,74 [0,48; 1,16] p=0,1891	0,1875
Standardrisiko	169/261 (64,8%)	47,41 [36,11; 52,50]	210/257 (81,7%)	18,96 [16,82; 20,37]	0,37 [0,30; 0,46] p<0,0001	<0,0001
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1656						
0	48/78 (61,5%)	49,77 [29,57; 69,68]	85/99 (85,9%)	20,07 [16,82; 24,74]	0,32 [0,22; 0,46] p<0,0001	<0,0001
1-2	187/272 (68,8%)	34,17 [30,85; 41,99]	209/257 (81,3%)	18,92 [17,08; 20,37]	0,47 [0,39; 0,58] p<0,0001	<0,0001
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,0991						

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
EMA-Population	184/273 (67,4%)	33,64 [28,88; 42,51]	220/270 (81,5%)	19,45 [17,91; 20,80]	0,48 [0,39; 0,59] p<0,0001	<0,0001
Nicht EMA-Population	51/77 (66,2%)	47,41 [36,11; 63,05]	74/86 (86,0%)	18,96 [15,21; 22,44]	0,29 [0,20; 0,43] p<0,0001	<0,0001
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5149						
Europa	198/289 (68,5%)	36,11 [29,57; 45,67]	253/295 (85,8%)	19,29 [17,97; 20,76]	0,45 [0,37; 0,55] p<0,0001	<0,0001
andere	37/61 (60,7%)	40,31 [32,13; 63,01]	41/61 (67,2%)	18,96 [15,41; 25,36]	0,37 [0,24; 0,59] p<0,0001	<0,0001
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,2047						
weiß	205/297 (69,0%)	36,40 [30,88; 45,67]	257/304 (84,5%)	19,35 [18,00; 20,80]	0,45 [0,37; 0,55] p<0,0001	<0,0001
andere	30/53 (56,6%)	35,65 [27,99; NA]	37/52 (71,2%)	18,89 [14,55; 20,66]	0,34 [0,21; 0,56] p<0,0001	<0,0001

Morbidität - Langzeitremission- RCT

Tabelle 4-208 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Langzeitremission*, Studie ALCYONE

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Langzeitremission					
Langzeitremission, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	66/350 (18,9%)	12/356 (3,4%)	6,90 [3,61;13,20]; p <0,0001	5,68 [3,12;10,34]; p <0,0001	15,6% [11,1% ; 20,1%]; p<0,0001

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

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Langzeitremission, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,5159					
<75 Jahre	54/246 (22%)	9/249 (3,6%)	7,50 [3,61;15,57]; p<0,0001	6,07 [3,07;12,03]; p<0,0001	18,3% [12,7% ; 24,0%]; p<0,0001
≥75 Jahre	12/104 (11,5%)	3/107 (2,8%)	4,52 [1,24;16,52]; p=0,0138	4,11 [1,20;14,16]; p=0,0249	8,7% [1,8% ; 15,6%]; p=0,0130
Langzeitremission, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6526					
männlich	28/160 (17,5%)	6/167 (3,6%)	5,69 [2,29;14,16]; p<0,0001	4,87 [2,07;11,45]; p=0,0003	13,9% [7,4% ; 20,4%]; p<0,0001
weiblich	38/190 (20%)	6/189 (3,2%)	7,62 [3,14;18,52]; p<0,0001	6,30 [2,73;14,55]; p<0,0001	16,8% [10,6% ; 23,0%]; p<0,0001
Langzeitremission, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,8335					
>60 ml/min	39/200 (19,5%)	7/211 (3,3%)	7,06 [3,08;16,20]; p<0,0001	5,88 [2,69;12,83]; p<0,0001	16,2% [10,2% ; 22,2%]; p<0,0001
≤60 ml/min	27/150 (18%)	5/145 (3,4%)	6,15 [2,30;16,45]; p<0,0001	5,22 [2,07;13,18]; p=0,0005	14,6% [7,7% ; 21,4%]; p<0,0001
Langzeitremission, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,9590					
normal	56/304 (18,4%)	10/304 (3,3%)	6,64 [3,32;13,29]; p<0,0001	5,60 [2,91;10,77]; p<0,0001	15,1% [10,3% ; 19,9%]; p<0,0001
beeinträchtigt	10/46 (21,7%)	2/52 (3,8%)	6,94 [1,43;33,63]; p=0,0073	5,65 [1,31;24,47]; p=0,0205	17,9% [4,9% ; 30,9%]; p=0,0070
Langzeitremission, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5404					
I	15/69 (21,7%)	4/67 (6%)	4,37 [1,37;13,97]; p=0,0082	3,64 [1,27;10,41]; p=0,0159	15,8% [4,5% ; 27,0%]; p=0,0061
II	29/139 (20,9%)	4/160 (2,5%)	10,28	8,34	18,4%

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

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
			[3,51;30,08]; p<0,0001	[3,01;23,15]; p<0,0001	[11,2% ; 25,5%]; p<0,0001
III	22/142 (15,5%)	4/129 (3,1%)	5,73 [1,92;17,11]; p=0,0006	4,00 [1,77;14,11]; p=0,0024	12,4% [5,7% ; 19,1%]; p=0,0003
Langzeitremission, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,2689					
IgG	30/207 (14,5%)	3/218 (1,4%)	12,15 [3,65;40,46]; p<0,0001	10,53 [3,26;33,98]; p<0,0001	13,1% [8,1% ; 18,2%]; p<0,0001
nicht-IgG	16/82 (19,5%)	4/83 (4,8%)	4,79 [1,53;15,02]; p=0,0039	4,05 [1,41;11,60]; p=0,0092	14,7% [5,0% ; 24,4%]; p=0,0031
Langzeitremission, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,1047					
Hochrisiko	6/53 (11,3%)	3/45 (6,7%)	1,787 [0,42; 7,60]; p=0,4290	1,70 [0,45; 6,41]; p=0,4344	4,7% [-6,6% ; 15,9%]; p=0,4162
Standardrisiko	55/261 (21,1%)	9/257 (3,5%)	7,36 [3,55;15,24]; p<0,0001	6,02 [3,04;11,92]; p<0,0001	17,6% [12,1% ; 23,0%]; p<0,0001
Langzeitremission, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2502					
0	17/78 (21,8%)	2/99 (2%)	13,52 [3,02;60,56]; p<0,0001	10,79 [2,57;45,30]; p=0,0012	19,8% [10,2% ; 29,3%]; p<0,0001
1-2	49/272 (18%)	10/257 (3,9%)	5,43 [2,68;10,97]; p<0,0001	4,63 [2,40; 8,94]; p<0,0001	14,1% [9,0% ; 19,3%]; p<0,0001
Langzeitremission, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,4324					
EMA-Population	50/273 (18,3%)	10/270 (3,7%)	5,83 [2,89;11,76]; p<0,0001	4,94 [2,56; 9,55]; p<0,0001	14,6% [9,5% ; 19,7%]; p<0,0001
Nicht EMA-Population	16/77 (20,8%)	2/86 (2,3%)	11,02 [2,44;49,69]; p=0,0002	8,93 [2,12;37,62]; p=0,0028	18,5% [8,8% ; 28,1%]; p=0,0002
Langzeitremission, Subgruppe: Region, Interaktion: p= 0,6902					

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Patienten mit Ereignis n/N (%)		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Europa	53/289 (18,3%)		9/295 (3,1%)		7,14 [3,45;14,77]; p<0,0001	6,01 [3,02;11,96]; p<0,0001	15,3% [10,4% ; 20,2%]; p<0,0001
andere	13/61 (21,3%)		3/61 (4,9%)		5,24 [1,41;19,45]; p=0,0076	4,33 [1,30;14,447]; p=0,0170	16,4% [4,8% ; 28,0%]; p=0,0057
Langzeitremission, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,8954							
weiß	54/297 (18,2%)		10/304 (3,3%)		6,53 [3,26;13,10]; p<0,0001	5,53 [2,87;10,65]; p<0,0001	14,9% [10,1% ; 19,7%]; p<0,0001
andere	12/53 (22,6%)		2/52 (3,8%)		7,32 [1,55;34,57]; p=0,0048	5,89 [1,38;25,03]; p=0,0164	18,8% [6,4% ; 31,2%]; p=0,0030

Morbidität - Zeit bis zur Krankheitsprogression - RCTTabelle 4-209 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression*, Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Zeit bis zur Progression						
Zeit bis zur Progression, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	188/350 (53,7%)	45,90 [37,26; 54,44]	259/356 (72,8%)	19,94 [18,89; 22,37]	0,37 [0,30; 0,45] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur Progression, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,6220						
<75 Jahre	143/246 (58,1%)	45,67 [35,65; 54,08]	190/249 (76,3%)	19,58 [18,20; 20,96]	0,37 [0,30; 0,47] p<0,0001	<0,0001
≥75 Jahre	45/104 (43,3%)	51,19 [34,40; 66,07]	69/107 (64,5%)	22,37 [18,92; 27,20]	0,41 [0,28; 0,60] p<0,0001	<0,0001

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Zeit bis zur Progression, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1599						
männlich	95/160 (59,4%)	35,48 [30,85; 52,04]	118/167 (70,7%)	19,81 [18,17; 23,06]	0,45 [0,34; 0,60] p<0,0001	<0,0001
weiblich	93/190 (48,9%)	51,19 [41,99; 74,61]	141/189 (74,6%)	20,07 [18,30; 23,06]	0,33 [0,25; 0,43] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur Progression, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,7816						
>60 ml/min	117/200 (58,5%)	44,45 [35,28; 54,44]	160/211 (75,8%)	19,81 [18,17; 22,80]	0,38 [0,30; 0,49] p<0,0001	<0,0001
≤60 ml/min	71/150 (47,3%)	49,28 [35,48; 71,56]	99/145 (68,3%)	20,07 [18,20; 25,20]	0,38 [0,28; 0,52] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur Progression, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,9110						
normal	161/304 (53,0%)	45,80 [36,40; 56,21]	227/304 (74,7%)	20,37 [18,96; 22,67]	0,38 [0,31; 0,47] p<0,0001	<0,0001
beeinträchtigt	27/46 (58,7%)	47,41 [23,72; 63,01]	32/52 (61,5%)	16,43 [11,50; 25,36]	0,40 [0,23; 0,68] p=0,0008	0,0006
Zeit bis zur Progression, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9327						
I	36/69 (52,2%)	62,16 [39,06; NA]	50/67 (74,6%)	24,74 [19,12; 29,54]	0,34 [0,22; 0,54] p<0,0001	<0,0001
II	76/139 (54,7%)	44,32 [34,40; 57,49]	120/160 (75,0%)	19,61 [17,51; 20,80]	0,38 [0,28; 0,51] p<0,0001	<0,0001
III	76/142 (53,5%)	42,81 [31,31; 54,08]	89/129 (69,0%)	19,81 [16,66; 22,37]	0,41 [0,30; 0,56] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur Progression, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,0524						

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
IgG	108/207 (52,2%)	48,00 [35,65; 62,16]	164/218 (75,2%)	19,65 [17,97; 20,80]	0,32 [0,25; 0,41] p<0,0001	<0,0001
nicht-IgG	50/82 (61,0%)	36,53 [27,27; 52,04]	61/83 (73,5%)	23,06 [18,20; 27,40]	0,51 [0,35; 0,75] p=0,0006	0,0005
Zeit bis zur Progression, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,0274						
Hochrisiko	35/53 (66,0%)	20,89 [16,79; 26,35]	32/45 (71,1%)	18,14 [13,67; 23,06]	0,66 [0,41; 1,07] p=0,0887	0,0865
Standardrisiko	134/261 (51,3%)	53,45 [45,67; 66,07]	185/257 (72,0%)	19,65 [17,91; 22,80]	0,32 [0,26; 0,41] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur Progression, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2673						
0	43/78 (55,1%)	51,19 [36,17; 84,01]	81/99 (81,8%)	20,37 [17,05; 25,20]	0,30 [0,20; 0,44] p<0,0001	<0,0001
1-2	145/272 (53,3%)	43,07 [35,48; 54,08]	178/257 (69,3%)	19,81 [18,30; 22,37]	0,42 [0,33; 0,52] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur Progression, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,3410						
EMA-Population	139/273 (50,9%)	45,90 [35,48; 55,20]	188/270 (69,6%)	20,40 [18,89; 22,80]	0,41 [0,33; 0,52] p<0,0001	<0,0001
Nicht EMA-Population	49/77 (63,6%)	47,41 [37,72; 66,07]	71/86 (82,6%)	19,09 [15,41; 23,98]	0,29 [0,20; 0,43] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur Progression, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1990						
Europa	163/289 (56,4%)	45,67 [36,17; 52,50]	222/295 (75,3%)	20,07 [18,53; 22,44]	0,41 [0,33; 0,50] p<0,0001	<0,0001

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
andere	25/61 (41,0%)	72,28 [35,28; NA]	37/61 (60,7%)	19,35 [16,10; 28,91]	0,29 [0,17; 0,49] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur Progression, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,1413						
weiß	165/297 (55,6%)	45,80 [37,26; 52,50]	225/304 (74,0%)	20,07 [18,82; 22,67]	0,40 [0,33; 0,50] p<0,0001	<0,0001
andere	23/53 (43,4%)	72,28 [31,80; NA]	34/52 (65,4%)	19,91 [15,08; 23,06]	0,28 [0,16; 0,49] p<0,0001	<0,0001

Morbidität - Ansprechen - RCT**Morbidität - Ansprechrate - RCT**Tabelle 4-210 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Ansprechrate*, Studie ALCYONE

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
ORR (≥PR)					
ORR (≥PR), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	318/350 (90,9%)	263/356 (73,9%)	3,55 [2,29; 5,49] p<0,0001	1,23 [1,15; 1,32] p<0,0001	17,00% [11,50%; 22,40%] p<0,0001
ORR (≥PR), Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,5715					
<75 Jahre	227/246 (92,3%)	188/249 (75,5%)	3,88 [2,24; 6,72] p<0,0001	1,22 [1,13; 1,32] p<0,0001	16,80% [10,50%; 23,10%] p<0,0001
≥75 Jahre	91/104 (87,5%)	75/107 (70,1%)	2,99 [1,46; 6,10] p=0,0021	1,25 [1,08; 1,44] p=0,0025	17,40% [6,70%; 28,20%] p=0,0015
ORR (≥PR), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4439					

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

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
männlich	143/160 (89,4%)	112/167 (67,1%)	4,13 [2,27; 7,51] p<0,0001	1,33 [1,18; 1,50] p<0,0001	22,30% [13,70%; 30,90%] p<0,0001
weiblich	175/190 (92,1%)	151/189 (79,9%)	2,94 [1,55; 5,55] p=0,0006	1,15 [1,06; 1,25] p=0,0008	12,20% [5,30%; 19,10%] p=0,0005
ORR (≥PR), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,5745					
>60 ml/min	184/200 (92,0%)	157/211 (74,4%)	3,96 [2,18; 7,19] p<0,0001	1,24 [1,13; 1,35] p<0,0001	17,60% [10,60%; 24,60%] p<0,0001
≤60 ml/min	134/150 (89,3%)	106/145 (73,1%)	3,08 [1,63; 5,82] p=0,0004	1,22 [1,09; 1,37] p=0,0005	16,20% [7,50%; 25,00%] p=0,0003
ORR (≥PR), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,8771					
normal	279/304 (91,8%)	232/304 (76,3%)	3,46 [2,13; 5,64] p<0,0001	1,20 [1,12; 1,29] p<0,0001	15,50% [9,80%; 21,20%] p<0,0001
beeinträchtigt	39/46 (84,8%)	31/52 (59,6%)	3,77 [1,42; 10,02] p=0,0062	1,42 [1,10; 1,83] p=0,0068	25,20% [8,30%; 42,10%] p=0,0035
ORR (≥PR), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7927					
I	65/69 (94,2%)	51/67 (76,1%)	5,10 [1,61; 16,19] p=0,0030	1,24 [1,07; 1,43] p=0,0043	18,10% [6,50%; 29,70%] p=0,0023
II	127/139 (91,4%)	121/160 (75,6%)	3,41 [1,71; 6,82] p=0,0003	1,21 [1,09; 1,34] p=0,0003	15,70% [7,60%; 23,90%] p=0,0001
III	126/142 (88,7%)	91/129 (70,5%)	3,29 [1,73; 6,26] p=0,0002	1,26 [1,11; 1,43] p=0,0004	18,20% [8,80%; 27,60%] p=0,0002
ORR (≥PR), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,9421					
IgG	183/207 (88,4%)	150/218 (68,8%)	3,46 [2,07; 5,77] p<0,0001	1,28 [1,16; 1,42] p<0,0001	19,60% [12,10%; 27,10%] p<0,0001

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

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
nicht-IgG	78/82 (95,1%)	71/83 (85,5%)	3,30 [1,02; 10,69] p=0,0382	1,11 [1,00; 1,23] p=0,0396	9,60% [0,70%; 18,50%] p=0,0346
ORR (≥PR), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,9029					
Hochrisiko	49/53 (92,5%)	33/45 (73,3%)	4,46 [1,32; 15,01] p=0,0111	1,26 [1,04; 1,53] p=0,0182	19,10% [4,40%; 33,90%] p=0,0111
Standardrisiko	238/261 (91,2%)	184/257 (71,6%)	4,11 [2,47; 6,81] p<0,0001	1,27 [1,17; 1,39] p<0,0001	19,60% [13,10%; 26,10%] p<0,0001
ORR (≥PR), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5482					
0	73/78 (93,6%)	75/99 (75,8%)	4,67 [1,69; 12,90] p=0,0015	1,24 [1,09; 1,40] p=0,0010	17,80% [7,80%; 27,90%] p=0,0005
1-2	245/272 (90,1%)	188/257 (73,2%)	3,33 [2,05; 5,40] p<0,0001	1,23 [1,13; 1,34] p<0,0001	16,90% [10,40%; 23,40%] p<0,0001
ORR (≥PR), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,1439					
EMA-Population	245/273 (89,7%)	201/270 (74,4%)	3,00 [1,86; 4,84] p<0,0001	1,21 [1,11; 1,31] p<0,0001	15,30% [9,00%; 21,60%] p<0,0001
Nicht EMA-Population	73/77 (94,8%)	62/86 (72,1%)	7,07 [2,33; 21,46] p=0,0001	1,31 [1,14; 1,51] p=0,0001	22,70% [12,00%; 33,40%] p<0,0001
ORR (≥PR), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6046					
Europa	261/289 (90,3%)	217/295 (73,6%)	3,35 [2,10; 5,35] p<0,0001	1,23 [1,14; 1,33] p<0,0001	16,80% [10,70%; 22,80%] p<0,0001
andere	57/61 (93,4%)	46/61 (75,4%)	4,65 [1,44; 14,96] p=0,0062	1,24 [1,06; 1,45] p=0,0078	18,00% [5,60%; 30,50%] p=0,0046
ORR (≥PR), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,7045					

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

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
weiß	268/297 (90,2%)	222/304 (73,0%)	3,41 [2,16; 5,40] p<0,0001	1,24 [1,14; 1,34] p<0,0001	17,20% [11,20%; 23,20%] p<0,0001
andere	50/53 (94,3%)	41/52 (78,8%)	4,47 [1,17; 17,11] p=0,0201	1,20 [1,02; 1,40] p=0,0237	15,50% [2,80%; 28,20%] p=0,0170
≥VGPR					
≥VGPR, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	257/350 (73,4%)	177/356 (49,7%)	2,79 [2,04; 3,83] p<0,0001	1,48 [1,31; 1,67] p<0,0001	23,70% [16,80%; 30,70%] p<0,0001
≥VGPR, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,6312					
<75 Jahre	184/246 (74,8%)	125/249 (50,2%)	2,94 [2,01; 4,31] p<0,0001	1,49 [1,29; 1,72] p<0,0001	24,60% [16,30%; 32,80%] p<0,0001
≥75 Jahre	73/104 (70,2%)	52/107 (48,6%)	2,49 [1,41; 4,39] p=0,0015	1,44 [1,15; 1,82] p=0,0019	21,60% [8,70%; 34,50%] p=0,0011
≥VGPR, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7785					
männlich	109/160 (68,1%)	74/167 (44,3%)	2,69 [1,71; 4,22] p<0,0001	1,54 [1,26; 1,88] p<0,0001	23,80% [13,40%; 34,20%] p<0,0001
weiblich	148/190 (77,9%)	103/189 (54,5%)	2,94 [1,88; 4,60] p<0,0001	1,43 [1,23; 1,66] p<0,0001	23,40% [14,20%; 32,60%] p<0,0001
≥VGPR, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,4956					
>60 ml/min	144/200 (72,0%)	106/211 (50,2%)	2,55 [1,69; 3,84] p<0,0001	1,43 [1,22; 1,68] p<0,0001	21,80% [12,60%; 30,90%] p<0,0001
≤60 ml/min	113/150 (75,3%)	71/145 (49,0%)	3,18 [1,94; 5,22] p<0,0001	1,54 [1,27; 1,86] p<0,0001	26,40% [15,70%; 37,00%] p<0,0001
≥VGPR, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,5389					

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

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
normal	223/304 (73,4%)	154/304 (50,7%)	2,68 [1,91; 3,77] p<0,0001	1,45 [1,27; 1,65] p<0,0001	22,70% [15,20%; 30,20%] p<0,0001
beeinträchtigt	34/46 (73,9%)	23/52 (44,2%)	3,57 [1,52; 8,41] p=0,0031	1,67 [1,18; 2,37] p=0,0041	29,70% [11,20%; 48,20%] p=0,0017
≥VGPR, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8167					
I	51/69 (73,9%)	36/67 (53,7%)	2,44 [1,19; 5,02] p=0,0146	1,38 [1,06; 1,79] p=0,0174	20,20% [4,40%; 36,00%] p=0,0123
II	101/139 (72,7%)	80/160 (50,0%)	2,66 [1,64; 4,32] p<0,0001	1,45 [1,21; 1,75] p<0,0001	22,70% [11,90%; 33,40%] p<0,0001
III	105/142 (73,9%)	61/129 (47,3%)	3,16 [1,90; 5,27] p<0,0001	1,56 [1,27; 1,92] p<0,0001	26,70% [15,40%; 37,90%] p<0,0001
≥VGPR, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,4585					
IgG	135/207 (65,2%)	82/218 (37,6%)	3,11 [2,09; 4,62] p<0,0001	1,73 [1,42; 2,11] p<0,0001	27,60% [18,50%; 36,70%] p<0,0001
nicht-IgG	67/82 (81,7%)	55/83 (66,3%)	2,27 [1,10; 4,68] p=0,0243	1,23 [1,02; 1,48] p=0,0261	15,40% [2,30%; 28,60%] p=0,0216
≥VGPR, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,7499					
Hochrisiko	39/53 (73,6%)	20/45 (44,4%)	3,48 [1,49; 8,13] p=0,0035	1,66 [1,15; 2,38] p=0,0067	29,10% [10,40%; 47,90%] p=0,0023
Standardrisiko	193/261 (73,9%)	125/257 (48,6%)	3,00 [2,07; 4,33] p<0,0001	1,52 [1,31; 1,76] p<0,0001	25,30% [17,20%; 33,40%] p<0,0001
≥VGPR, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2505					
0	56/78 (71,8%)	55/99 (55,6%)	2,04 [1,08; 3,83] p=0,0270	1,29 [1,03; 1,62] p=0,0252	16,20% [2,30%; 30,20%] p=0,0228

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

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
1-2	201/272 (73,9%)	122/257 (47,5%)	3,13 [2,17; 4,51] p<0,0001	1,56 [1,34; 1,80] p<0,0001	26,40% [18,40%; 34,50%] p<0,0001
≥VGPR, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,2481					
EMA-Population	198/273 (72,5%)	138/270 (51,1%)	2,52 [1,77; 3,61] p<0,0001	1,42 [1,24; 1,63] p<0,0001	21,40% [13,40%; 29,40%] p<0,0001
Nicht EMA-Population	59/77 (76,6%)	39/86 (45,3%)	3,95 [2,01; 7,78] p<0,0001	1,69 [1,30; 2,20] p<0,0001	31,30% [17,10%; 45,40%] p<0,0001
≥VGPR, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5712					
Europa	208/289 (72,0%)	144/295 (48,8%)	2,69 [1,91; 3,80] p<0,0001	1,47 [1,28; 1,69] p<0,0001	23,20% [15,50%; 30,90%] p<0,0001
andere	49/61 (80,3%)	33/61 (54,1%)	3,46 [1,54; 7,77] p=0,0021	1,49 [1,14; 1,93] p=0,0031	26,20% [10,20%; 42,20%] p=0,0013
≥VGPR, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,6978					
weiß	215/297 (72,4%)	149/304 (49,0%)	2,73 [1,94; 3,83] p<0,0001	1,48 [1,29; 1,69] p<0,0001	23,40% [15,80%; 31,00%] p<0,0001
andere	42/53 (79,2%)	28/52 (53,8%)	3,27 [1,39; 7,73] p=0,0060	1,47 [1,10; 1,96] p=0,0083	25,40% [8,00%; 42,80%] p=0,0042
≥CR					
≥CR, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	161/350 (46,0%)	90/356 (25,3%)	2,53 [1,84; 3,49] p<0,0001	1,82 [1,47; 2,25] p<0,0001	20,70% [13,80%; 27,60%] p<0,0001
≥CR, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,5890					
<75 Jahre	118/246 (48,0%)	64/249 (25,7%)	2,67 [1,82; 3,89] p<0,0001	1,87 [1,46; 2,39] p<0,0001	22,30% [14,00%; 30,50%] p<0,0001

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

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
≥75 Jahre	43/104 (41,3%)	26/107 (24,3%)	2,20 [1,22; 3,96] p=0,0085	1,70 [1,14; 2,55] p=0,0102	17,00% [4,60%; 29,50%] p=0,0074
≥CR, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9366					
männlich	70/160 (43,8%)	39/167 (23,4%)	2,55 [1,59; 4,11] p<0,0001	1,87 [1,35; 2,60] p=0,0002	20,40% [10,40%; 30,40%] p<0,0001
weiblich	91/190 (47,9%)	51/189 (27,0%)	2,49 [1,62; 3,82] p<0,0001	1,77 [1,34; 2,34] p<0,0001	20,90% [11,40%; 30,40%] p<0,0001
≥CR, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,9792					
>60 ml/min	94/200 (47,0%)	55/211 (26,1%)	2,52 [1,66; 3,81] p<0,0001	1,80 [1,38; 2,36] p<0,0001	20,90% [11,80%; 30,00%] p<0,0001
≤60 ml/min	67/150 (44,7%)	35/145 (24,1%)	2,54 [1,54; 4,18] p=0,0002	1,85 [1,32; 2,60] p=0,0004	20,50% [10,00%; 31,10%] p=0,0001
≥CR, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,3422					
normal	138/304 (45,4%)	79/304 (26,0%)	2,37 [1,68; 3,33] p<0,0001	1,75 [1,39; 2,19] p<0,0001	19,40% [11,90%; 26,90%] p<0,0001
beeinträchtigt	23/46 (50,0%)	11/52 (21,2%)	3,73 [1,54; 9,00] p=0,0029	2,36 [1,30; 4,30] p=0,0049	28,80% [10,60%; 47,10%] p=0,0019
≥CR, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5323					
I	31/69 (44,9%)	18/67 (26,9%)	2,22 [1,08; 4,56] p=0,0289	1,67 [1,04; 2,69] p=0,0333	18,10% [2,20%; 33,90%] p=0,0253
II	66/139 (47,5%)	36/160 (22,5%)	3,11 [1,89; 5,13] p<0,0001	2,11 [1,51; 2,96] p<0,0001	25,00% [14,50%; 35,50%] p<0,0001
III	64/142 (45,1%)	36/129 (27,9%)	2,12 [1,28; 3,52] p=0,0035	1,61 [1,16; 2,25] p=0,0046	17,20% [5,90%; 28,40%] p=0,0028

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

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
≥CR, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,2481					
IgG	75/207 (36,2%)	45/218 (20,6%)	2,18 [1,42; 3,37] p=0,0004	1,75 [1,28; 2,41] p=0,0005	15,60% [7,10%; 24,10%] p=0,0003
nicht-IgG	49/82 (59,8%)	25/83 (30,1%)	3,44 [1,81; 6,56] p=0,0001	1,98 [1,37; 2,88] p=0,0003	29,60% [15,10%; 44,10%] p<0,0001
≥CR, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,6454					
Hochrisiko	22/53 (41,5%)	11/45 (24,4%)	2,19 [0,92; 5,25] p=0,0764	1,70 [0,93; 3,11] p=0,0862	17,10% [-1,20%; 35,30%] p=0,0671
Standardrisiko	127/261 (48,7%)	66/257 (25,7%)	2,74 [1,89; 3,97] p<0,0001	1,90 [1,49; 2,42] p<0,0001	23,00% [14,90%; 31,10%] p<0,0001
≥CR, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5763					
0	36/78 (46,2%)	28/99 (28,3%)	2,17 [1,16; 4,06] p=0,0143	1,63 [1,10; 2,42] p=0,0150	17,90% [3,70%; 32,10%] p=0,0135
1-2	125/272 (46,0%)	62/257 (24,1%)	2,67 [1,84; 3,88] p<0,0001	1,91 [1,48; 2,45] p<0,0001	21,80% [13,90%; 29,70%] p<0,0001
≥CR, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,2806					
EMA-Population	124/273 (45,4%)	72/270 (26,7%)	2,29 [1,60; 3,28] p<0,0001	1,70 [1,34; 2,16] p<0,0001	18,80% [10,80%; 26,70%] p<0,0001
Nicht EMA-Population	37/77 (48,1%)	18/86 (20,9%)	3,49 [1,76; 6,93] p=0,0003	2,30 [1,43; 3,68] p=0,0006	27,10% [13,00%; 41,20%] p=0,0002
≥CR, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8765					
Europa	134/289 (46,4%)	76/295 (25,8%)	2,49 [1,76; 3,53] p<0,0001	1,80 [1,43; 2,27] p<0,0001	20,60% [13,00%; 28,20%] p<0,0001

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

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
andere	27/61 (44,3%)	14/61 (23,0%)	2,67 [1,22; 5,83] p=0,0131	1,93 [1,13; 3,31] p=0,0170	21,30% [5,00%; 37,60%] p=0,0105
≥CR, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,4875					
weiß	136/297 (45,8%)	79/304 (26,0%)	2,41 [1,71; 3,39] p<0,0001	1,76 [1,41; 2,21] p<0,0001	19,80% [12,30%; 27,30%] p<0,0001
andere	25/53 (47,2%)	11/52 (21,2%)	3,33 [1,41; 7,84] p=0,0052	2,23 [1,23; 4,05] p=0,0085	26,00% [8,60%; 43,40%] p=0,0034
sCR					
sCR, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	85/350 (24,3%)	28/356 (7,9%)	3,75 [2,37; 5,94] p<0,0001	3,10 [2,08; 4,63] p<0,0001	16,50% [11,20%; 21,80%] p<0,0001
sCR, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,9740					
<75 Jahre	61/246 (24,8%)	20/249 (8,0%)	3,77 [2,20; 6,49] p<0,0001	3,09 [1,92; 4,96] p<0,0001	16,80% [10,40%; 23,10%] p<0,0001
≥75 Jahre	24/104 (23,1%)	8/107 (7,5%)	3,71 [1,58; 8,71] p=0,0016	3,09 [1,45; 6,56] p=0,0034	15,60% [6,10%; 25,10%] p=0,0013
sCR, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8381					
männlich	37/160 (23,1%)	13/167 (7,8%)	3,56 [1,81; 7,00] p=0,0001	2,97 [1,64; 5,38] p=0,0003	15,30% [7,60%; 23,00%] p<0,0001
weiblich	48/190 (25,3%)	15/189 (7,9%)	3,92 [2,11; 7,29] p<0,0001	3,18 [1,85; 5,48] p<0,0001	17,30% [10,00%; 24,60%] p<0,0001
sCR, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,7444					
>60 ml/min	47/200 (23,5%)	15/211 (7,1%)	4,01 [2,16; 7,45] p<0,0001	3,31 [1,91; 5,72] p<0,0001	16,40% [9,60%; 23,20%] p<0,0001

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

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
≤60 ml/min	38/150 (25,3%)	13/145 (9,0%)	3,44 [1,75; 6,79] p=0,0002	2,83 [1,57; 5,08] p=0,0005	16,40% [8,00%; 24,70%] p=0,0001
sCR, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,7665					
normal	75/304 (24,7%)	25/304 (8,2%)	3,65 [2,25; 5,94] p<0,0001	3,00 [1,96; 4,58] p<0,0001	16,40% [10,70%; 22,20%] p<0,0001
beeinträchtigt	10/46 (21,7%)	3/52 (5,8%)	4,54 [1,16; 17,68] p=0,0207	3,77 [1,10; 12,86] p=0,0342	16,00% [2,50%; 29,50%] p=0,0204
sCR, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3724					
I	14/69 (20,3%)	7/67 (10,4%)	2,18 [0,82; 5,80] p=0,1136	1,94 [0,84; 4,51] p=0,1227	9,80% [-2,10%; 21,80%] p=0,1075
II	41/139 (29,5%)	12/160 (7,5%)	5,16 [2,58; 10,31] p<0,0001	3,93 [2,15; 7,18] p<0,0001	22,00% [13,40%; 30,60%] p<0,0001
III	30/142 (21,1%)	9/129 (7,0%)	3,57 [1,62; 7,86] p=0,0009	3,03 [1,50; 6,13] p=0,0021	14,20% [6,10%; 22,20%] p=0,0005
sCR, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7162					
IgG	35/207 (16,9%)	12/218 (5,5%)	3,49 [1,76; 6,94] p=0,0002	3,07 [1,64; 5,75] p=0,0005	11,40% [5,50%; 17,30%] p=0,0002
nicht-IgG	28/82 (34,1%)	9/83 (10,8%)	4,26 [1,86; 9,77] p=0,0003	3,15 [1,58; 6,25] p=0,0011	23,30% [11,10%; 35,60%] p=0,0002
sCR, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,2599					
Hochrisiko	10/53 (18,9%)	1/45 (2,2%)	10,23 [1,25; 83,41] p=0,0097	8,49 [1,13; 63,80] p=0,0377	16,60% [5,30%; 28,00%] p=0,0041
Standardrisiko	70/261 (26,8%)	25/257 (9,7%)	3,40 [2,07; 5,58] p<0,0001	2,76 [1,81; 4,21] p<0,0001	17,10% [10,60%; 23,60%] p<0,0001

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

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
sCR, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3398					
0	23/78 (29,5%)	7/99 (7,1%)	5,50 [2,21; 13,65] p<0,0001	4,17 [1,89; 9,21] p=0,0004	22,40% [11,10%; 33,70%] p=0,0001
1-2	62/272 (22,8%)	21/257 (8,2%)	3,32 [1,96; 5,63] p<0,0001	2,79 [1,75; 4,44] p<0,0001	14,60% [8,60%; 20,60%] p<0,0001
sCR, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,8803					
EMA-Population	69/273 (25,3%)	22/270 (8,1%)	3,81 [2,28; 6,38] p<0,0001	3,10 [1,98; 4,86] p<0,0001	17,10% [11,00%; 23,20%] p<0,0001
Nicht EMA-Population	16/77 (20,8%)	6/86 (7,0%)	3,50 [1,29; 9,46] p=0,0103	2,98 [1,23; 7,23] p=0,0158	13,80% [3,30%; 24,30%] p=0,0103
sCR, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9625					
Europa	63/289 (21,8%)	20/295 (6,8%)	3,83 [2,25; 6,53] p<0,0001	3,21 [2,00; 5,18] p<0,0001	15,00% [9,50%; 20,60%] p<0,0001
andere	22/61 (36,1%)	8/61 (13,1%)	3,74 [1,51; 9,27] p=0,0034	2,75 [1,33; 5,69] p=0,0064	23,00% [8,20%; 37,70%] p=0,0023
sCR, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,9554					
weiß	65/297 (21,9%)	21/304 (6,9%)	3,78 [2,24; 6,36] p<0,0001	3,17 [1,99; 5,04] p<0,0001	15,00% [9,50%; 20,50%] p<0,0001
andere	20/53 (37,7%)	7/52 (13,5%)	3,90 [1,48; 10,29] p=0,0046	2,80 [1,30; 6,06] p=0,0088	24,30% [8,30%; 40,30%] p=0,0030

Morbidität - Zeit bis zum Ansprechen - RCTTabelle 4-211 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen*, Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Zeit bis zum ersten Ansprechen \geqPR (ITT)						
Zeit bis zum ersten Ansprechen \geqPR (ITT), Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	318/350 (90,9%)	0,82 [0,79; 0,82]	263/356 (73,9%)	1,41 [1,08; 1,48]	1,93 [1,61; 2,30] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zum ersten Ansprechen \geqPR (ITT), Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,9922						
<75 Jahre	227/246 (92,3%)	0,82 [0,79; 0,82]	188/249 (75,5%)	1,45 [1,08; 1,51]	1,90 [1,55; 2,34] p<0,0001	<0,0001
\geq 75 Jahre	91/104 (87,5%)	0,82 [0,79; 0,99]	75/107 (70,1%)	1,41 [0,82; 1,64]	1,86 [1,34; 2,57] p=0,0002	0,0002
Zeit bis zum ersten Ansprechen \geqPR (ITT), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3733						
männlich	143/160 (89,4%)	0,82 [0,79; 0,92]	112/167 (67,1%)	1,51 [1,41; 2,14]	2,06 [1,58; 2,68] p<0,0001	<0,0001
weiblich	175/190 (92,1%)	0,79 [0,79; 0,82]	151/189 (79,9%)	1,38 [0,82; 1,45]	1,78 [1,41; 2,24] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zum ersten Ansprechen \geqPR (ITT), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,5774						
>60 ml/min	184/200 (92,0%)	0,82 [0,79; 0,85]	157/211 (74,4%)	1,41 [0,95; 1,51]	1,79 [1,43; 2,25] p<0,0001	<0,0001
\leq 60 ml/min	134/150 (89,3%)	0,82 [0,79; 0,82]	106/145 (73,1%)	1,45 [0,95; 1,74]	2,04 [1,55; 2,69] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zum ersten Ansprechen \geqPR (ITT), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,4139						

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
normal	279/304 (91,8%)	0,82 [0,79; 0,82]	232/304 (76,3%)	1,41 [0,95; 1,51]	1,85 [1,54; 2,23] p<0,0001	<0,0001
beeinträchtigt	39/46 (84,8%)	0,79 [0,76; 0,82]	31/52 (59,6%)	1,41 [0,82; 3,42]	2,25 [1,35; 3,76] p=0,0019	0,0016
Zeit bis zum ersten Ansprechen ≥PR (ITT), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8935						
I	65/69 (94,2%)	0,82 [0,79; 1,41]	51/67 (76,1%)	1,45 [0,85; 2,79]	1,96 [1,33; 2,89] p=0,0007	0,0006
II	127/139 (91,4%)	0,82 [0,79; 0,82]	121/160 (75,6%)	1,41 [0,82; 1,51]	1,85 [1,42; 2,42] p<0,0001	<0,0001
III	126/142 (88,7%)	0,79 [0,76; 0,82]	91/129 (70,5%)	1,41 [0,99; 1,61]	1,85 [1,39; 2,47] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zum ersten Ansprechen ≥PR (ITT), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,0991						
IgG	183/207 (88,4%)	0,82 [0,79; 0,85]	150/218 (68,8%)	1,51 [1,45; 2,14]	2,11 [1,68; 2,65] p<0,0001	<0,0001
nicht-IgG	78/82 (95,1%)	0,79 [0,76; 0,85]	71/83 (85,5%)	0,94 [0,82; 1,41]	1,49 [1,05; 2,10] p=0,0239	0,0233
Zeit bis zum ersten Ansprechen ≥PR (ITT), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,4549						
Hochrisiko	49/53 (92,5%)	0,76 [0,76; 0,82]	33/45 (73,3%)	1,20 [0,76; 2,53]	2,56 [1,56; 4,21] p=0,0002	0,0002
Standardrisiko	238/261 (91,2%)	0,82 [0,79; 0,82]	184/257 (71,6%)	1,45 [0,99; 1,61]	1,94 [1,58; 2,38] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zum ersten Ansprechen ≥PR (ITT), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3692						

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
0	73/78 (93,6%)	0,82 [0,79; 1,41]	75/99 (75,8%)	1,41 [0,82; 1,68]	1,64 [1,16; 2,31] p=0,0047	0,0044
1-2	245/272 (90,1%)	0,79 [0,79; 0,82]	188/257 (73,2%)	1,41 [0,99; 1,51]	1,98 [1,62; 2,43] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zum ersten Ansprechen ≥PR (ITT), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,0412						
EMA-Population	245/273 (89,7%)	0,82 [0,79; 0,85]	201/270 (74,4%)	1,41 [0,89; 1,45]	1,69 [1,39; 2,07] p<0,0001	<0,0001
Nicht EMA-Population	73/77 (94,8%)	0,82 [0,76; 0,82]	62/86 (72,1%)	1,74 [1,41; 2,37]	3,15 [2,15; 4,60] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zum ersten Ansprechen ≥PR (ITT), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4227						
Europa	261/289 (90,3%)	0,82 [0,79; 0,82]	217/295 (73,6%)	1,45 [1,41; 1,51]	1,96 [1,62; 2,37] p<0,0001	<0,0001
andere	57/61 (93,4%)	0,79 [0,76; 0,82]	46/61 (75,4%)	0,82 [0,79; 1,51]	1,63 [1,07; 2,49] p=0,0226	0,0217
Zeit bis zum ersten Ansprechen ≥PR (ITT), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,1293						
weiß	268/297 (90,2%)	0,82 [0,79; 0,82]	222/304 (73,0%)	1,45 [1,35; 1,51]	2,00 [1,65; 2,42] p<0,0001	<0,0001
andere	50/53 (94,3%)	0,82 [0,76; 0,85]	41/52 (78,8%)	0,82 [0,79; 1,51]	1,37 [0,87; 2,16] p=0,1714	0,1699
Zeit bis zum Ansprechen ≥VGPR (ITT)						
Zeit bis zum Ansprechen ≥VGPR (ITT), Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	257/350 (73,4%)	3,52 [2,86; 4,21]	177/356 (49,7%)	6,47 [4,89; 10,35]	1,72 [1,41; 2,09] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zum Ansprechen ≥VGPR (ITT), Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,9539						

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
<75 Jahre	184/246 (74,8%)	3,52 [2,83; 4,27]	125/249 (50,2%)	6,34 [4,40; 10,45]	1,69 [1,34; 2,12] p<0,0001	<0,0001
≥75 Jahre	73/104 (70,2%)	3,58 [2,79; 4,76]	52/107 (48,6%)	7,20 [4,89; 12,09]	1,71 [1,19; 2,45] p=0,0034	0,0031
Zeit bis zum Ansprechen ≥VGPR (ITT), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8528						
männlich	109/160 (68,1%)	4,11 [2,86; 4,99]	74/167 (44,3%)	8,31 [5,58; NA]	1,73 [1,28; 2,33] p=0,0003	0,0003
weiblich	148/190 (77,9%)	3,48 [2,79; 4,21]	103/189 (54,5%)	6,24 [4,27; 9,99]	1,67 [1,29; 2,16] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zum Ansprechen ≥VGPR (ITT), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,4259						
>60 ml/min	144/200 (72,0%)	4,11 [2,89; 4,89]	106/211 (50,2%)	6,37 [4,86; 10,84]	1,57 [1,22; 2,02] p=0,0005	0,0005
≤60 ml/min	113/150 (75,3%)	2,86 [2,20; 4,21]	71/145 (49,0%)	6,93 [4,24; 11,07]	1,89 [1,40; 2,55] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zum Ansprechen ≥VGPR (ITT), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,9749						
normal	223/304 (73,4%)	3,58 [2,86; 4,27]	154/304 (50,7%)	6,47 [4,89; 10,41]	1,70 [1,38; 2,09] p<0,0001	<0,0001
beeinträchtigt	34/46 (73,9%)	2,86 [2,10; 4,21]	23/52 (44,2%)	7,20 [3,52; NA]	1,69 [0,99; 2,89] p=0,0565	0,0539
Zeit bis zum Ansprechen ≥VGPR (ITT), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8929						
I	51/69 (73,9%)	4,24 [2,86; 8,35]	36/67 (53,7%)	10,45 [3,52; NA]	1,58 [1,02; 2,43] p=0,0391	0,0375

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
II	101/139 (72,7%)	3,55 [2,83; 4,89]	80/160 (50,0%)	8,31 [4,86; 10,84]	1,70 [1,26; 2,29] p=0,0004	0,0004
III	105/142 (73,9%)	2,83 [2,20; 4,11]	61/129 (47,3%)	4,89 [4,21; 9,10]	1,76 [1,28; 2,42] p=0,0005	0,0005
Zeit bis zum Ansprechen \geqVGPR (ITT), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7211						
IgG	135/207 (65,2%)	5,09 [4,37; 7,26]	82/218 (37,6%)	NA [10,35; NA]	1,93 [1,46; 2,54] p<0,0001	<0,0001
nicht-IgG	67/82 (81,7%)	2,10 [1,45; 2,40]	55/83 (66,3%)	2,86 [2,20; 4,21]	1,63 [1,13; 2,35] p=0,0086	0,0080
Zeit bis zum Ansprechen \geqVGPR (ITT), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,5350						
Hochrisiko	39/53 (73,6%)	2,83 [2,14; 3,58]	20/45 (44,4%)	6,37 [2,89; NA]	1,99 [1,15; 3,44] p=0,0139	0,0122
Standardrisiko	193/261 (73,9%)	3,58 [2,86; 4,27]	125/257 (48,6%)	7,92 [5,58; 10,45]	1,73 [1,38; 2,17] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zum Ansprechen \geqVGPR (ITT), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0952						
0	56/78 (71,8%)	4,89 [3,52; 6,96]	55/99 (55,6%)	6,28 [4,27; 10,45]	1,25 [0,86; 1,81] p=0,2515	0,2506
1-2	201/272 (73,9%)	3,12 [2,79; 4,11]	122/257 (47,5%)	7,66 [4,86; 11,07]	1,86 [1,49; 2,34] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zum Ansprechen \geqVGPR (ITT), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,4170						
EMA-Population	198/273 (72,5%)	3,48 [2,83; 4,17]	138/270 (51,1%)	6,28 [4,67; 9,10]	1,62 [1,30; 2,02] p<0,0001	<0,0001

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Nicht EMA-Population	59/77 (76,6%)	4,27 [2,14; 7,16]	39/86 (45,3%)	10,41 [4,76; NA]	1,95 [1,29; 2,92] p=0,0014	0,0011
Zeit bis zum Ansprechen \geqVGPR (ITT), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3766						
Europa	208/289 (72,0%)	3,52 [2,86; 4,27]	144/295 (48,8%)	7,66 [4,93; 11,07]	1,75 [1,42; 2,17] p<0,0001	<0,0001
andere	49/61 (80,3%)	3,55 [2,30; 4,21]	33/61 (54,1%)	4,11 [2,89; 9,27]	1,39 [0,89; 2,17] p=0,1525	0,1508
Zeit bis zum Ansprechen \geqVGPR (ITT), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,3700						
weiß	215/297 (72,4%)	3,55 [2,86; 4,27]	149/304 (49,0%)	8,31 [4,93; 10,84]	1,75 [1,42; 2,16] p<0,0001	<0,0001
andere	42/53 (79,2%)	3,19 [2,30; 4,21]	28/52 (53,8%)	4,89 [2,83; 10,45]	1,35 [0,83; 2,19] p=0,2279	0,2263
Zeit bis zum Ansprechen \geqCR (ITT)						
Zeit bis zum Ansprechen \geqCR (ITT), Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	161/350 (46,0%)	16,59 [13,63; 36,66]	90/356 (25,3%)	NA [NA; NA]	1,69 [1,30; 2,19] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zum Ansprechen \geqCR (ITT), Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,8064						
<75 Jahre	118/246 (48,0%)	15,70 [13,37; 25,33]	64/249 (25,7%)	NA [NA; NA]	1,70 [1,25; 2,30] p=0,0007	0,0006
\geq 75 Jahre	43/104 (41,3%)	18,69 [12,48; NA]	26/107 (24,3%)	NA [NA; NA]	1,63 [1,00; 2,65] p=0,0503	0,0481
Zeit bis zum Ansprechen \geqCR (ITT), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9997						
männlich	70/160 (43,8%)	18,30 [12,52; NA]	39/167 (23,4%)	NA [NA; NA]	1,68 [1,13; 2,48] p=0,0099	0,0091

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
weiblich	91/190 (47,9%)	15,70 [12,71; 52,57]	51/189 (27,0%)	NA [NA; NA]	1,67 [1,19; 2,36] p=0,0033	0,0030
Zeit bis zum Ansprechen \geqCR (ITT), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,9883						
>60 ml/min	94/200 (47,0%)	16,39 [13,73; 36,66]	55/211 (26,1%)	NA [NA; NA]	1,68 [1,20; 2,34] p=0,0024	0,0022
\leq 60 ml/min	67/150 (44,7%)	18,92 [12,06; NA]	35/145 (24,1%)	NA [NA; NA]	1,72 [1,14; 2,58] p=0,0098	0,0089
Zeit bis zum Ansprechen \geqCR (ITT), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,8677						
normal	138/304 (45,4%)	18,30 [13,63; NA]	79/304 (26,0%)	NA [NA; NA]	1,66 [1,26; 2,19] p=0,0004	0,0003
beeinträchtigt	23/46 (50,0%)	13,83 [9,33; 22,44]	11/52 (21,2%)	NA [11,50; NA]	1,77 [0,86; 3,64] p=0,1201	0,1152
Zeit bis zum Ansprechen \geqCR (ITT), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3020						
I	31/69 (44,9%)	52,57 [14,42; NA]	18/67 (26,9%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,85; 2,73] p=0,1578	0,1547
II	66/139 (47,5%)	14,65 [12,48; NA]	36/160 (22,5%)	NA [NA; NA]	2,09 [1,39; 3,14] p=0,0004	0,0003
III	64/142 (45,1%)	14,39 [11,79; NA]	36/129 (27,9%)	NA [14,06; NA]	1,34 [0,89; 2,02] p=0,1624	0,1609
Zeit bis zum Ansprechen \geqCR (ITT), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,0734						
IgG	75/207 (36,2%)	NA [18,92; NA]	45/218 (20,6%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,99; 2,08] p=0,0565	0,0552

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
nicht-IgG	49/82 (59,8%)	8,61 [6,31; 12,52]	25/83 (30,1%)	NA [14,39; NA]	2,35 [1,45; 3,81] p=0,0005	0,0004
Zeit bis zum Ansprechen \geqCR (ITT), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,5952						
Hochrisiko	22/53 (41,5%)	22,44 [9,86; NA]	11/45 (24,4%)	NA [9,69; NA]	1,38 [0,67; 2,85] p=0,3861	0,3841
Standardrisiko	127/261 (48,7%)	14,65 [12,78; 22,60]	66/257 (25,7%)	NA [NA; NA]	1,72 [1,27; 2,31] p=0,0004	0,0003
Zeit bis zum Ansprechen \geqCR (ITT), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4021						
0	36/78 (46,2%)	21,52 [12,71; NA]	28/99 (28,3%)	NA [20,50; NA]	1,40 [0,85; 2,29] p=0,1857	0,1837
1-2	125/272 (46,0%)	15,28 [12,65; 25,33]	62/257 (24,1%)	NA [NA; NA]	1,79 [1,32; 2,43] p=0,0002	0,0002
Zeit bis zum Ansprechen \geqCR (ITT), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,3641						
EMA-Population	124/273 (45,4%)	15,70 [12,71; 52,57]	72/270 (26,7%)	NA [NA; NA]	1,57 [1,18; 2,10] p=0,0023	0,0021
Nicht EMA-Population	37/77 (48,1%)	18,92 [13,37; NA]	18/86 (20,9%)	NA [NA; NA]	2,08 [1,18; 3,66] p=0,0114	0,0097
Zeit bis zum Ansprechen \geqCR (ITT), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7481						
Europa	134/289 (46,4%)	16,39 [13,37; 25,17]	76/295 (25,8%)	NA [NA; NA]	1,72 [1,29; 2,28] p=0,0002	0,0001
andere	27/61 (44,3%)	52,57 [11,63; NA]	14/61 (23,0%)	NA [14,39; NA]	1,52 [0,80; 2,91] p=0,2055	0,2022
Zeit bis zum Ansprechen \geqCR (ITT), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,7828						

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
weiß	136/297 (45,8%)	16,59 [13,40; 25,33]	79/304 (26,0%)	NA [NA; NA]	1,66 [1,26; 2,19] p=0,0004	0,0003
andere	25/53 (47,2%)	18,92 [11,11; NA]	11/52 (21,2%)	NA [14,39; NA]	1,81 [0,88; 3,70] p=0,1045	0,0994

Morbidität - Dauer des Ansprechens – RCTTabelle 4-212 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Dauer des Ansprechens*, Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Dauer des Ansprechens \geqPR (Population mit bewertbarem Ansprechen)						
Dauer des Ansprechens \geqPR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	179/318 (56,3%)	46,69 [36,99; 55,46]	202/263 (76,8%)	21,19 [18,59; 24,41]	0,41 [0,33; 0,50] p<0,0001	<0,0001
Dauer des Ansprechens \geqPR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,5007						
<75 Jahre	136/227 (59,9%)	45,31 [35,45; 56,74]	151/188 (80,3%)	19,58 [17,61; 22,87]	0,40 [0,32; 0,51] p<0,0001	<0,0001
\geq 75 Jahre	43/91 (47,3%)	45,17 [33,58; 83,19]	51/75 (68,0%)	24,41 [18,96; 28,32]	0,46 [0,30; 0,69] p=0,0002	0,0002
Dauer des Ansprechens \geqPR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3802						
männlich	88/143 (61,5%)	37,75 [29,47; 52,70]	90/112 (80,4%)	18,96 [16,79; 22,73]	0,48 [0,35; 0,64] p<0,0001	<0,0001

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
weiblich	91/175 (52,0%)	49,74 [41,27; 73,82]	112/151 (74,2%)	22,34 [18,69; 27,89]	0,37 [0,28; 0,50] p<0,0001	<0,0001
Dauer des Ansprechens ≥PR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,8958						
>60 ml/min	110/184 (59,8%)	43,73 [35,45; 53,81]	126/157 (80,3%)	21,03 [17,51; 24,67]	0,41 [0,32; 0,54] p<0,0001	<0,0001
≤60 ml/min	69/134 (51,5%)	49,05 [34,99; 91,56]	76/106 (71,7%)	21,29 [18,59; 26,51]	0,42 [0,30; 0,59] p<0,0001	<0,0001
Dauer des Ansprechens ≥PR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,6327						
normal	154/279 (55,2%)	46,72 [35,84; 58,12]	182/232 (78,4%)	21,29 [18,43; 24,48]	0,41 [0,33; 0,51] p<0,0001	<0,0001
beeinträchtigt	25/39 (64,1%)	46,69 [27,40; 70,60]	20/31 (64,5%)	18,96 [13,08; 29,21]	0,48 [0,26; 0,88] p=0,0181	0,0160
Dauer des Ansprechens ≥PR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7147						
I	33/65 (50,8%)	65,35 [44,12; NA]	37/51 (72,5%)	26,61 [18,23; 33,15]	0,39 [0,24; 0,63] p=0,0001	<0,0001
II	72/127 (56,7%)	43,50 [34,63; 56,84]	96/121 (79,3%)	19,65 [17,22; 25,56]	0,39 [0,28; 0,53] p<0,0001	<0,0001
III	74/126 (58,7%)	41,43 [31,54; 52,70]	69/91 (75,8%)	20,04 [17,61; 24,15]	0,47 [0,34; 0,66] p<0,0001	<0,0001
Dauer des Ansprechens ≥PR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,0621						
IgG	102/183 (55,7%)	47,24 [35,68; 62,32]	125/150 (83,3%)	19,32 [17,28; 22,34]	0,34 [0,26; 0,45] p<0,0001	<0,0001

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
nicht-IgG	48/78 (61,5%)	36,83 [26,48; 50,59]	52/71 (73,2%)	24,48 [18,40; 26,71]	0,54 [0,36; 0,81] p=0,0027	0,0024
Dauer des Ansprechens \geqPR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,0238						
Hochrisiko	35/49 (71,4%)	20,14 [15,67; 25,56]	24/33 (72,7%)	18,50 [13,83; 24,41]	0,78 [0,46; 1,31] p=0,3451	0,3439
Standardrisiko	125/238 (52,5%)	53,81 [45,31; 68,30]	140/184 (76,1%)	22,73 [18,59; 26,71]	0,36 [0,28; 0,46] p<0,0001	<0,0001
Dauer des Ansprechens \geqPR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2901						
0	42/73 (57,5%)	49,74 [33,58; 83,19]	66/75 (88,0%)	22,87 [17,28; 26,61]	0,33 [0,21; 0,49] p<0,0001	<0,0001
1-2	137/245 (55,9%)	43,50 [35,68; 53,81]	136/188 (72,3%)	20,04 [18,17; 25,56]	0,46 [0,36; 0,58] p<0,0001	<0,0001
Dauer des Ansprechens \geqPR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,4857						
EMA-Population	130/245 (53,1%)	45,31 [34,99; 56,74]	148/201 (73,6%)	21,65 [18,86; 25,82]	0,45 [0,35; 0,57] p<0,0001	<0,0001
Nicht EMA-Population	49/73 (67,1%)	46,69 [36,24; 65,35]	54/62 (87,1%)	19,58 [16,33; 25,23]	0,33 [0,22; 0,49] p<0,0001	<0,0001
Dauer des Ansprechens \geqPR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2974						
Europa	155/261 (59,4%)	45,11 [35,84; 53,06]	172/217 (79,3%)	21,19 [18,43; 24,41]	0,44 [0,35; 0,55] p<0,0001	<0,0001
andere	24/57 (42,1%)	71,56 [34,63; NA]	30/46 (65,2%)	19,91 [16,07; 32,92]	0,33 [0,19; 0,57] p<0,0001	<0,0001
Dauer des Ansprechens \geqPR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,2384						

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
weiß	157/268 (58,6%)	45,17 [36,83; 53,39]	174/222 (78,4%)	21,65 [18,50; 25,23]	0,44 [0,35; 0,55] p<0,0001	<0,0001
andere	22/50 (44,0%)	71,56 [30,88; NA]	28/41 (68,3%)	19,65 [14,36; 28,19]	0,33 [0,19; 0,58] p=0,0001	<0,0001

Morbidität - Minimale Resterkrankung (MRD)-Negativität - RCTTabelle 4-213 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *MRD-Negativitätsrate*, Studie ALCYONE

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10-5)					
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10-5), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	99/350 (28,3%)	25/356 (7,0%)	5,23 [3,27; 8,36] p<0,0001	4,04 [2,67; 6,12] p<0,0001	21,30% [15,90%; 26,70%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10-5), Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,2055					
<75 Jahre	72/246 (29,3%)	15/249 (6,0%)	6,46 [3,58; 11,64] p<0,0001	4,86 [2,87; 8,23] p<0,0001	23,20% [16,80%; 29,70%] p<0,0001
≥75 Jahre	27/104 (26,0%)	10/107 (9,3%)	3,40 [1,55; 7,46] p=0,0015	2,78 [1,42; 5,45] p=0,0029	16,60% [6,50%; 26,70%] p=0,0012
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10-5), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9079					
männlich	39/160 (24,4%)	10/167 (6,0%)	5,06 [2,43; 10,54] p<0,0001	4,07 [2,10; 7,88] p<0,0001	18,40% [10,80%; 26,00%] p<0,0001
weiblich	60/190 (31,6%)	15/189 (7,9%)	5,35 [2,91; 9,85] p<0,0001	3,98 [2,35; 6,75] p<0,0001	23,60% [16,00%; 31,30%] p<0,0001

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

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10-5), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,8113					
>60 ml/min	49/200 (24,5%)	13/211 (6,2%)	4,94 [2,59; 9,44] p<0,0001	3,98 [2,23; 7,10] p<0,0001	18,30% [11,60%; 25,10%] p<0,0001
≤60 ml/min	50/150 (33,3%)	12/145 (8,3%)	5,54 [2,80; 10,95] p<0,0001	4,03 [2,24; 7,25] p<0,0001	25,10% [16,30%; 33,80%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10-5), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,7800					
normal	84/304 (27,6%)	20/304 (6,6%)	5,42 [3,23; 9,11] p<0,0001	4,20 [2,65; 6,66] p<0,0001	21,10% [15,30%; 26,80%] p<0,0001
beeinträchtigt	15/46 (32,6%)	5/52 (9,6%)	4,55 [1,50; 13,79] p=0,0050	3,39 [1,34; 8,61] p=0,0102	23,00% [7,30%; 38,70%] p=0,0042
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10-5), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6884					
I	16/69 (23,2%)	5/67 (7,5%)	3,74 [1,28; 10,90] p=0,0115	3,11 [1,21; 8,00] p=0,0189	15,70% [3,90%; 27,50%] p=0,0089
II	42/139 (30,2%)	10/160 (6,3%)	6,50 [3,11; 13,55] p<0,0001	4,83 [2,52; 9,27] p<0,0001	24,00% [15,50%; 32,50%] p<0,0001
III	41/142 (28,9%)	10/129 (7,8%)	4,83 [2,30; 10,13] p<0,0001	3,73 [1,95; 7,13] p<0,0001	21,10% [12,40%; 29,90%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10-5), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,5874					
IgG	52/207 (25,1%)	10/218 (4,6%)	6,98 [3,44; 14,16] p<0,0001	5,48 [2,86; 10,48] p<0,0001	20,50% [14,00%; 27,10%] p<0,0001
nicht-IgG	23/82 (28,0%)	6/83 (7,2%)	5,00 [1,92; 13,07] p=0,0005	3,88 [1,67; 9,03] p=0,0017	20,80% [9,60%; 32,00%] p=0,0003
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10-5), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,9264					

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

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Hochrisiko	17/53 (32,1%)	4/45 (8,9%)	4,84 [1,49; 15,71] p=0,0055	3,61 [1,31; 9,95] p=0,0131	23,20% [8,10%; 38,30%] p=0,0026
Standardrisiko	76/261 (29,1%)	19/257 (7,4%)	5,15 [3,00; 8,81] p<0,0001	3,94 [2,46; 6,32] p<0,0001	21,70% [15,40%; 28,10%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10-5), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4245					
0	17/78 (21,8%)	7/99 (7,1%)	3,66 [1,43; 9,36] p=0,0046	3,08 [1,35; 7,06] p=0,0078	14,70% [4,30%; 25,20%] p=0,0058
1-2	82/272 (30,1%)	18/257 (7,0%)	5,73 [3,32; 9,88] p<0,0001	4,30 [2,66; 6,96] p<0,0001	23,10% [16,90%; 29,40%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10-5), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,1204					
EMA-Population	76/273 (27,8%)	22/270 (8,1%)	4,35 [2,61; 7,24] p<0,0001	3,42 [2,19; 5,33] p<0,0001	19,70% [13,50%; 25,90%] p<0,0001
Nicht EMA-Population	23/77 (29,9%)	3/86 (3,5%)	11,78 [3,37; 41,17] p<0,0001	8,56 [2,68; 27,40] p=0,0003	26,40% [15,40%; 37,30%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10-5), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3649					
Europa	80/289 (27,7%)	22/295 (7,5%)	4,75 [2,87; 7,87] p<0,0001	3,71 [2,38; 5,78] p<0,0001	20,20% [14,30%; 26,20%] p<0,0001
andere	19/61 (31,1%)	3/61 (4,9%)	8,75 [2,43; 31,48] p=0,0002	6,33 [1,98; 20,30] p=0,0019	26,20% [13,40%; 39,10%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10-5), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,1684					
weiß	81/297 (27,3%)	23/304 (7,6%)	4,58 [2,79; 7,52] p<0,0001	3,60 [2,33; 5,57] p<0,0001	19,70% [13,80%; 25,60%] p<0,0001
andere	18/53 (34,0%)	2/52 (3,8%)	12,86 [2,80; 58,99] p<0,0001	8,83 [2,16; 36,16] p=0,0025	30,10% [16,30%; 43,90%] p<0,0001

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

Morbidität - Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - RCTTabelle 4-214 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie						
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	160/350 (45,7%)	66,76 [47,93; NA]	258/356 (72,5%)	25,86 [23,36; 28,65]	0,37 [0,30; 0,46] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,7956						
<75 Jahre	123/246 (50,0%)	62,88 [43,93; 88,44]	187/249 (75,1%)	25,33 [22,60; 28,55]	0,39 [0,31; 0,49] p<0,0001	<0,0001
≥75 Jahre	37/104 (35,6%)	NA [44,85; NA]	71/107 (66,4%)	27,63 [21,45; 31,21]	0,36 [0,24; 0,55] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2632						
männlich	82/160 (51,2%)	47,93 [38,70; 79,61]	120/167 (71,9%)	25,86 [21,95; 28,52]	0,43 [0,32; 0,57] p<0,0001	<0,0001
weiblich	78/190 (41,1%)	NA [66,33; NA]	138/189 (73,0%)	27,43 [22,54; 30,42]	0,35 [0,26; 0,46] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,9182						
>60 ml/min	99/200 (49,5%)	66,33 [44,62; 86,34]	164/211 (77,7%)	25,36 [21,98; 28,52]	0,38 [0,29; 0,48] p<0,0001	<0,0001
≤60 ml/min	61/150 (40,7%)	NA [44,65; NA]	94/145 (64,8%)	27,63 [22,37; 31,21]	0,40 [0,29; 0,55] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,8885						
normal	141/304 (46,4%)	71,42 [45,08; NA]	230/304 (75,7%)	25,89 [23,36; 28,98]	0,37 [0,30; 0,46] p<0,0001	<0,0001

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
beeinträchtigt	19/46 (41,3%)	66,33 [27,07; NA]	28/52 (53,8%)	22,60 [12,75; 49,81]	0,47 [0,26; 0,84] p=0,0113	0,0096
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7495						
I	25/69 (36,2%)	NA [65,41; NA]	48/67 (71,6%)	34,30 [25,36; 40,61]	0,30 [0,18; 0,49] p<0,0001	<0,0001
II	72/139 (51,8%)	55,69 [42,65; 86,34]	123/160 (76,9%)	23,16 [20,43; 29,47]	0,39 [0,29; 0,53] p<0,0001	<0,0001
III	63/142 (44,4%)	57,17 [39,72; NA]	87/129 (67,4%)	24,08 [20,57; 28,65]	0,42 [0,30; 0,58] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,0283						
IgG	90/207 (43,5%)	78,32 [47,93; NA]	165/218 (75,7%)	25,27 [21,36; 28,55]	0,33 [0,25; 0,42] p<0,0001	<0,0001
nicht-IgG	46/82 (56,1%)	44,65 [33,28; 74,84]	57/83 (68,7%)	26,58 [21,82; 34,40]	0,54 [0,36; 0,80] p=0,0021	0,0018
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,0847						
Hochrisiko	32/53 (60,4%)	25,56 [20,04; 41,30]	36/45 (80,0%)	20,93 [15,21; 28,16]	0,56 [0,35; 0,91] p=0,0188	0,0173
Standardrisiko	112/261 (42,9%)	86,34 [65,41; NA]	188/257 (73,2%)	25,23 [21,98; 29,37]	0,32 [0,25; 0,41] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4179						
0	36/78 (46,2%)	88,44 [46,39; NA]	76/99 (76,8%)	28,16 [21,36; 31,21]	0,32 [0,21; 0,49] p<0,0001	<0,0001
1-2	124/272 (45,6%)	59,17 [44,19; NA]	182/257 (70,8%)	25,56 [22,54; 28,55]	0,40 [0,32; 0,51] p<0,0001	<0,0001

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,7713						
EMA-Population	119/273 (43,6%)	72,51 [44,75; NA]	191/270 (70,7%)	26,51 [22,37; 29,67]	0,40 [0,31; 0,50] p<0,0001	<0,0001
Nicht EMA-Population	41/77 (53,2%)	66,33 [43,93; NA]	67/86 (77,9%)	25,36 [21,88; 30,69]	0,33 [0,22; 0,50] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0085						
Europa	137/289 (47,4%)	59,17 [44,75; 88,44]	211/295 (71,5%)	27,43 [24,18; 30,23]	0,43 [0,35; 0,54] p<0,0001	<0,0001
andere	23/61 (37,7%)	NA [43,83; NA]	47/61 (77,0%)	21,36 [15,15; 25,86]	0,20 [0,12; 0,34] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,0595						
weiß	136/297 (45,8%)	66,76 [46,39; NA]	216/304 (71,1%)	27,30 [24,18; 30,23]	0,41 [0,33; 0,51] p<0,0001	<0,0001
andere	24/53 (45,3%)	66,33 [35,68; NA]	42/52 (80,8%)	21,22 [14,69; 25,86]	0,25 [0,15; 0,42] p<0,0001	<0,0001

Morbidität - EQ-5D VAS - RCT

Tabelle 4-215 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt EQ-5D VAS, Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EQ-5D VAS erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15								
EQ-5D VAS erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Gesamt								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Gesamt	186/350 (53,1%)	8,97 [6,96; 11,83]	139/356 (39,0%)	12,26 [9,56; 19,12]	1,78 [1,31; 2,40] p=0,0002	1,36 [1,16; 1,59] p=0,0002	14,00% [6,70%; 21,20%] p=0,0002	1,22 [0,97; 1,53] p=0,0852
EQ-5D VAS erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,4092								
<75 Jahre	145/246 (58,9%)	8,41 [5,82; 11,17]	104/249 (41,8%)	11,99 [9,04; 19,12]	2,00 [1,40; 2,86] p=0,0001	1,41 [1,18; 1,69] p=0,0002	17,20% [8,50%; 25,90%] p=0,0001	1,31 [1,01; 1,69] p=0,0417
≥75 Jahre	41/104 (39,4%)	11,73 [7,00; NA]	35/107 (32,7%)	17,35 [8,67; NA]	1,34 [0,76; 2,35] p=0,3110	1,21 [0,84; 1,73] p=0,3114	6,70% [-6,20%; 19,60%] p=0,3090	1,12 [0,71; 1,77] p=0,6335
EQ-5D VAS erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5614								
männlich	84/160 (52,5%)	8,38 [6,24; 17,28]	61/167 (36,5%)	12,95 [8,57; NA]	1,92 [1,23; 2,99] p=0,0037	1,44 [1,12; 1,84] p=0,0042	16,00% [5,30%; 26,60%] p=0,0033	1,34 [0,96; 1,88] p=0,0873
weiblich	102/190 (53,7%)	9,23 [6,96; 16,13]	78/189 (41,3%)	12,03 [9,04; 22,37]	1,65 [1,10; 2,48] p=0,0157	1,30 [1,05; 1,61] p=0,0167	12,40% [2,40%; 22,40%] p=0,0147	1,18 [0,87; 1,60] p=0,2782
EQ-5D VAS erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,8346								
>60 ml/min	110/200 (55,0%)	8,97 [7,00; 17,28]	85/211 (40,3%)	12,03 [8,90; NA]	1,81 [1,23; 2,68] p=0,0029	1,36 [1,11; 1,68] p=0,0031	14,70% [5,20%; 24,30%] p=0,0025	1,26 [0,94; 1,68] p=0,1171
≤60 ml/min	76/150 (50,7%)	8,57 [5,72; 11,93]	54/145 (37,2%)	12,26 [9,04; 28,29]	1,73 [1,09; 2,75] p=0,0204	1,36 [1,04; 1,77] p=0,0222	13,40% [2,20%; 24,60%] p=0,0190	1,25 [0,87; 1,78] p=0,2258
EQ-5D VAS erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,1738								
normal	160/304 (52,6%)	9,36 [8,31; 16,20]	124/304 (40,8%)	12,26 [9,10; 22,37]	1,61 [1,17; 2,22] p=0,0035	1,29 [1,09; 1,53] p=0,0038	11,80% [4,00%; 19,70%] p=0,0032	1,17 [0,92; 1,49] p=0,1919
beeinträchtigt	26/46 (56,5%)	4,47 [2,86; 9,23]	15/52 (28,8%)	19,12 [8,35; NA]	3,21 [1,39; 7,40] p=0,0058	1,96 [1,19; 3,22] p=0,0079	27,70% [8,80%; 46,60%] p=0,0041	1,98 [1,04; 3,78] p=0,0387
EQ-5D VAS erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9690								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
I	34/69 (49,3%)	18,30 [6,96; 77,31]	23/67 (34,3%)	72,18 [12,71; NA]	1,86 [0,93; 3,71] p=0,0785	1,44 [0,95; 2,16] p=0,0830	14,90% [-1,40%; 31,30%] p=0,0737	1,27 [0,73; 2,20] p=0,3907
II	72/139 (51,8%)	9,76 [5,75; 17,31]	66/160 (41,3%)	11,24 [8,51; 22,37]	1,53 [0,97; 2,42] p=0,0685	1,26 [0,98; 1,60] p=0,0682	10,50% [-0,70%; 21,80%] p=0,0668	1,20 [0,85; 1,69] p=0,2975
III	80/142 (56,3%)	8,12 [5,58; 9,04]	50/129 (38,8%)	11,17 [6,50; 17,54]	2,04 [1,25; 3,31] p=0,0039	1,45 [1,12; 1,89] p=0,0049	17,60% [5,90%; 29,30%] p=0,0033	1,23 [0,86; 1,76] p=0,2638
EQ-5D VAS erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,2754								
IgG	104/207 (50,2%)	11,17 [8,41; 17,54]	84/218 (38,5%)	12,98 [8,51; NA]	1,61 [1,09; 2,37] p=0,0152	1,30 [1,05; 1,62] p=0,0159	11,70% [2,30%; 21,10%] p=0,0145	1,13 [0,84; 1,51] p=0,4269
nicht-IgG	45/82 (54,9%)	9,76 [6,24; 22,57]	29/83 (34,9%)	12,71 [9,10; NA]	2,27 [1,21; 4,24] p=0,0103	1,57 [1,10; 2,24] p=0,0122	19,90% [5,10%; 34,80%] p=0,0086	1,53 [0,95; 2,45] p=0,0767
EQ-5D VAS erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,4044								
Hochrisiko	24/53 (45,3%)	5,78 [2,89; 17,25]	17/45 (37,8%)	12,71 [6,28; NA]	1,36 [0,61; 3,06] p=0,4552	1,20 [0,74; 1,93] p=0,4572	7,50% [-12,00%; 27,00%] p=0,4506	1,50 [0,79; 2,83] p=0,2114
Standardrisiko	141/261 (54,0%)	11,11 [8,41; 17,31]	105/257 (40,9%)	11,79 [8,54; 17,35]	1,70 [1,20; 2,41] p=0,0027	1,32 [1,10; 1,59] p=0,0031	13,20% [4,60%; 21,70%] p=0,0025	1,07 [0,82; 1,39] p=0,6138
EQ-5D VAS erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1101								
0	35/78 (44,9%)	16,20 [6,24; NA]	25/99 (25,3%)	NA [17,54; NA]	2,41 [1,27; 4,55] p=0,0063	1,78 [1,17; 2,70] p=0,0071	19,60% [5,70%; 33,60%] p=0,0059	1,81 [1,08; 3,06] p=0,0251
1-2	151/272 (55,5%)	8,57 [6,28; 11,17]	114/257 (44,4%)	9,10 [7,16; 12,26]	1,56 [1,11; 2,21] p=0,0104	1,25 [1,05; 1,49] p=0,0112	11,20% [2,70%; 19,60%] p=0,0098	1,08 [0,84; 1,39] p=0,5423
EQ-5D VAS erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,6542								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EMA-Population	144/273 (52,7%)	8,51 [6,24; 11,60]	104/270 (38,5%)	11,99 [9,04; 28,29]	1,78 [1,27; 2,51] p=0,0009	1,37 [1,14; 1,65] p=0,0010	14,20% [5,90%; 22,50%] p=0,0008	1,31 [1,01; 1,69] p=0,0418
Nicht EMA-Population	42/77 (54,5%)	11,89 [8,31; 38,24]	35/86 (40,7%)	17,08 [8,35; NA]	1,75 [0,94; 3,25] p=0,0780	1,34 [0,97; 1,86] p=0,0788	13,80% [-1,40%; 29,10%] p=0,0744	1,05 [0,66; 1,68] p=0,8266
EQ-5D VAS erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6736								
Europa	157/289 (54,3%)	8,41 [6,28; 11,07]	119/295 (40,3%)	11,79 [8,80; 19,12]	1,76 [1,27; 2,44] p=0,0007	1,35 [1,13; 1,60] p=0,0008	14,00% [6,00%; 22,00%] p=0,0006	1,30 [1,02; 1,65] p=0,0366
andere	29/61 (47,5%)	33,68 [8,41; NA]	20/61 (32,8%)	17,54 [12,52; NA]	1,86 [0,89; 3,87] p=0,0979	1,45 [0,93; 2,26] p=0,1022	14,80% [-2,40%; 32,00%] p=0,0927	1,09 [0,61; 1,95] p=0,7706
EQ-5D VAS erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,4452								
weiß	160/297 (53,9%)	8,57 [6,54; 11,60]	119/304 (39,1%)	11,99 [9,04; 28,29]	1,82 [1,31; 2,51] p=0,0003	1,38 [1,16; 1,64] p=0,0004	14,70% [6,80%; 22,60%] p=0,0003	1,31 [1,03; 1,67] p=0,0304
andere	26/53 (49,1%)	16,13 [5,82; 68,83]	20/52 (38,5%)	12,95 [8,67; 72,18]	1,54 [0,71; 3,35] p=0,2762	1,27 [0,82; 1,98] p=0,2783	10,60% [-8,30%; 29,50%] p=0,2711	0,97 [0,53; 1,76] p=0,9146
EQ-5D VAS erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15								
EQ-5D VAS erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	72/350 (20,6%)	NA [NA; NA]	67/356 (18,8%)	NA [55,79; NA]	1,13 [0,78; 1,64] p=0,5283	1,10 [0,82; 1,48] p=0,5287	1,90% [-4,00%; 7,70%] p=0,5288	0,81 [0,57; 1,14] p=0,2174
EQ-5D VAS erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,1908								
<75 Jahre	40/246 (16,3%)	NA [NA; NA]	42/249 (16,9%)	NA [55,79; NA]	0,96 [0,60; 1,54] p=0,8559	0,96 [0,65; 1,43] p=0,8558	-0,60% [-7,20%; 5,90%] p=0,8558	0,66 [0,42; 1,03] p=0,0688
≥75 Jahre	32/104 (30,8%)	45,93 [25,53; NA]	25/107 (23,4%)	NA [17,74; NA]	1,46 [0,79; 2,69] p=0,2270	1,32 [0,84; 2,06] p=0,2286	7,40% [-4,60%; 19,40%] p=0,2248	0,99 [0,58; 1,68] p=0,9672
EQ-5D VAS erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3190								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
männlich	29/160 (18,1%)	NA [NA; NA]	33/167 (19,8%)	55,79 [35,52; NA]	0,90 [0,52; 1,56] p=0,7065	0,92 [0,58; 1,44] p=0,7063	-1,60% [-10,10%; 6,90%] p=0,7058	0,61 [0,37; 1,02] p=0,0613
weiblich	43/190 (22,6%)	NA [NA; NA]	34/189 (18,0%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,81; 2,21] p=0,2620	1,26 [0,84; 1,88] p=0,2633	4,60% [-3,40%; 12,70%] p=0,2605	0,93 [0,59; 1,47] p=0,7646
EQ-5D VAS erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,1590								
>60 ml/min	31/200 (15,5%)	NA [NA; NA]	38/211 (18,0%)	NA [39,88; NA]	0,83 [0,50; 1,40] p=0,4968	0,86 [0,56; 1,33] p=0,4971	-2,50% [-9,70%; 4,70%] p=0,4954	0,62 [0,38; 1,01] p=0,0546
≤60 ml/min	41/150 (27,3%)	NA [45,93; NA]	29/145 (20,0%)	NA [55,79; NA]	1,50 [0,87; 2,59] p=0,1395	1,37 [0,90; 2,07] p=0,1422	7,30% [-2,30%; 17,00%] p=0,1366	0,96 [0,59; 1,56] p=0,8719
EQ-5D VAS erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,1433								
normal	63/304 (20,7%)	NA [NA; NA]	54/304 (17,8%)	NA [55,79; NA]	1,21 [0,81; 1,81] p=0,3549	1,17 [0,84; 1,62] p=0,3553	3,00% [-3,30%; 9,20%] p=0,3542	0,86 [0,59; 1,24] p=0,4118
beeinträchtigt	9/46 (19,6%)	NA [54,97; NA]	13/52 (25,0%)	33,77 [9,33; NA]	0,73 [0,28; 1,91] p=0,5220	0,78 [0,37; 1,66] p=0,5227	-5,40% [-21,90%; 11,00%] p=0,5168	0,42 [0,17; 0,99] p=0,0486
EQ-5D VAS erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9040								
I	18/69 (26,1%)	NA [NA; NA]	17/67 (25,4%)	NA [25,10; NA]	1,04 [0,48; 2,24] p=0,9244	1,03 [0,58; 1,82] p=0,9242	0,70% [-14,00%; 15,40%] p=0,9241	0,83 [0,42; 1,61] p=0,5802
II	28/139 (20,1%)	NA [NA; NA]	29/160 (18,1%)	NA [39,88; NA]	1,14 [0,64; 2,03] p=0,6581	1,11 [0,70; 1,77] p=0,6575	2,00% [-6,90%; 11,00%] p=0,6584	0,84 [0,49; 1,43] p=0,5215
III	26/142 (18,3%)	NA [68,83; NA]	21/129 (16,3%)	NA [33,77; NA]	1,15 [0,61; 2,17] p=0,6598	1,13 [0,67; 1,90] p=0,6597	2,00% [-7,00%; 11,00%] p=0,6584	0,68 [0,38; 1,23] p=0,1990
EQ-5D VAS erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7598								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
IgG	41/207 (19,8%)	NA [NA; NA]	38/218 (17,4%)	NA [55,79; NA]	1,17 [0,72; 1,91] p=0,5297	1,14 [0,76; 1,69] p=0,5295	2,40% [-5,00%; 9,80%] p=0,5295	0,81 [0,52; 1,27] p=0,3542
nicht-IgG	20/82 (24,4%)	NA [47,84; NA]	21/83 (25,3%)	39,88 [17,74; NA]	0,95 [0,47; 1,93] p=0,8926	0,96 [0,57; 1,64] p=0,8923	-0,90% [-14,10%; 12,30%] p=0,8923	0,64 [0,34; 1,22] p=0,1777
EQ-5D VAS erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,4873								
Hochrisiko	8/53 (15,1%)	NA [45,93; NA]	6/45 (13,3%)	46,23 [23,75; NA]	1,16 [0,37; 3,62] p=0,8049	1,13 [0,42; 3,02] p=0,8043	1,80% [-12,10%; 15,60%] p=0,8031	1,04 [0,36; 3,02] p=0,9354
Standardrisiko	57/261 (21,8%)	NA [NA; NA]	50/257 (19,5%)	NA [55,79; NA]	1,16 [0,76; 1,77] p=0,5032	1,12 [0,80; 1,57] p=0,5033	2,40% [-4,60%; 9,40%] p=0,5025	0,74 [0,50; 1,10] p=0,1387
EQ-5D VAS erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1353								
0	17/78 (21,8%)	NA [45,93; NA]	27/99 (27,3%)	46,23 [20,04; NA]	0,74 [0,37; 1,49] p=0,4038	0,80 [0,47; 1,36] p=0,4064	-5,50% [-18,20%; 7,20%] p=0,3973	0,43 [0,23; 0,82] p=0,0095
1-2	55/272 (20,2%)	NA [NA; NA]	40/257 (15,6%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,88; 2,15] p=0,1636	1,30 [0,90; 1,88] p=0,1655	4,70% [-1,90%; 11,20%] p=0,1612	1,00 [0,66; 1,51] p=1,0000
EQ-5D VAS erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,1810								
EMA-Population	61/273 (22,3%)	NA [NA; NA]	50/270 (18,5%)	NA [46,23; NA]	1,27 [0,83; 1,93] p=0,2695	1,21 [0,86; 1,69] p=0,2703	3,80% [-2,90%; 10,60%] p=0,2683	0,85 [0,58; 1,24] p=0,3965
Nicht EMA-Population	11/77 (14,3%)	NA [NA; NA]	17/86 (19,8%)	NA [39,88; NA]	0,68 [0,29; 1,55] p=0,3558	0,72 [0,36; 1,45] p=0,3585	-5,50% [-17,00%; 6,00%] p=0,3496	0,52 [0,24; 1,12] p=0,0934
EQ-5D VAS erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6139								
Europa	56/289 (19,4%)	NA [NA; NA]	52/295 (17,6%)	NA [55,79; NA]	1,12 [0,74; 1,71] p=0,5863	1,10 [0,78; 1,55] p=0,5862	1,80% [-4,50%; 8,00%] p=0,5860	0,79 [0,54; 1,16] p=0,2212

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	16/61 (26,2%)	NA [47,84; NA]	15/61 (24,6%)	46,23 [35,52; NA]	1,09 [0,48; 2,46] p=0,8359	1,07 [0,58; 1,96] p=0,8353	1,60% [-13,80%; 17,10%] p=0,8352	0,69 [0,34; 1,43] p=0,3202
EQ-5D VAS erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,4818								
weiß	60/297 (20,2%)	NA [NA; NA]	55/304 (18,1%)	NA [55,79; NA]	1,15 [0,76; 1,72] p=0,5113	1,12 [0,80; 1,55] p=0,5112	2,10% [-4,20%; 8,40%] p=0,5110	0,80 [0,55; 1,16] p=0,2405
andere	12/53 (22,6%)	NA [NA; NA]	12/52 (23,1%)	35,52 [33,77; NA]	0,98 [0,39; 2,43] p=0,9578	0,98 [0,49; 1,98] p=0,9576	-0,40% [-16,50%; 15,60%] p=0,9576	0,64 [0,28; 1,46] p=0,2916

Morbidität - EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - RCTTabelle 4-216 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung*, Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schmerz erste Verbesserung \geq MCID 10								
Schmerz erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	215/350 (61,4%)	3,75 [3,06; 5,75]	205/356 (57,6%)	5,58 [3,12; 5,82]	1,17 [0,87; 1,58] p=0,3059	1,06 [0,94; 1,20] p=0,3057	3,80% [-3,40%; 11,00%] p=0,3052	0,95 [0,78; 1,16] p=0,6050
Schmerz erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,1084								
<75 Jahre	164/246 (66,7%)	3,12 [2,89; 5,58]	147/249 (59,0%)	5,58 [3,09; 6,24]	1,39 [0,96; 2,00] p=0,0793	1,13 [0,99; 1,29] p=0,0799	7,60% [-0,90%; 16,10%] p=0,0780	1,04 [0,82; 1,31] p=0,7550
\geq 75 Jahre	51/104 (49,0%)	6,96 [3,35; 11,60]	58/107 (54,2%)	3,75 [2,89; 5,85]	0,81 [0,47; 1,40] p=0,4538	0,91 [0,70; 1,18] p=0,4538	-5,20% [-18,60%; 8,30%] p=0,4521	0,72 [0,49; 1,06] p=0,1001
Schmerz erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3448								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
männlich	99/160 (61,9%)	3,55 [2,89; 6,04]	95/167 (56,9%)	5,72 [3,52; 6,90]	1,23 [0,79; 1,91] p=0,3593	1,09 [0,91; 1,30] p=0,3587	5,00% [-5,60%; 15,60%] p=0,3578	1,05 [0,79; 1,41] p=0,7334
weiblich	116/190 (61,1%)	5,58 [2,99; 6,24]	110/189 (58,2%)	3,22 [2,89; 5,78]	1,13 [0,75; 1,70] p=0,5721	1,05 [0,89; 1,24] p=0,5718	2,90% [-7,00%; 12,70%] p=0,5714	0,86 [0,65; 1,13] p=0,2673
Schmerz erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,0468								
>60 ml/min	131/200 (65,5%)	3,55 [2,89; 5,75]	120/211 (56,9%)	5,78 [3,94; 6,93]	1,44 [0,97; 2,15] p=0,0733	1,15 [0,99; 1,34] p=0,0735	8,60% [-0,80%; 18,00%] p=0,0715	1,10 [0,85; 1,42] p=0,4687
≤60 ml/min	84/150 (56,0%)	5,58 [3,06; 6,96]	85/145 (58,6%)	3,12 [2,92; 5,58]	0,90 [0,57; 1,43] p=0,6497	0,95 [0,78; 1,16] p=0,6491	-2,60% [-13,90%; 8,70%] p=0,6490	0,74 [0,54; 1,01] p=0,0614
Schmerz erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,1602								
normal	189/304 (62,2%)	5,45 [3,06; 5,82]	186/304 (61,2%)	3,94 [3,06; 5,78]	1,04 [0,75; 1,45] p=0,8026	1,02 [0,90; 1,15] p=0,8024	1,00% [-6,70%; 8,70%] p=0,8024	0,89 [0,72; 1,09] p=0,2668
beeinträchtigt	26/46 (56,5%)	3,22 [2,86; 7,00]	19/52 (36,5%)	8,35 [3,22; 23,52]	2,26 [1,00; 5,08] p=0,0487	1,55 [1,00; 2,40] p=0,0513	20,00% [0,60%; 39,40%] p=0,0435	1,37 [0,74; 2,55] p=0,3161
Schmerz erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1420								
I	51/69 (73,9%)	3,55 [2,83; 6,28]	39/67 (58,2%)	6,37 [3,22; 12,45]	2,03 [0,99; 4,20] p=0,0538	1,27 [0,99; 1,63] p=0,0576	15,70% [0,00%; 31,40%] p=0,0501	1,29 [0,83; 1,99] p=0,2541
II	83/139 (59,7%)	3,58 [2,89; 5,82]	95/160 (59,4%)	5,36 [2,89; 5,88]	1,01 [0,64; 1,61] p=0,9528	1,01 [0,83; 1,21] p=0,9527	0,30% [-10,80%; 11,50%] p=0,9527	0,94 [0,70; 1,28] p=0,7185
III	81/142 (57,0%)	5,58 [3,02; 6,96]	71/129 (55,0%)	3,58 [2,92; 5,78]	1,08 [0,67; 1,75] p=0,7404	1,04 [0,84; 1,28] p=0,7403	2,00% [-9,80%; 13,80%] p=0,7400	0,77 [0,55; 1,07] p=0,1199
Schmerz erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,3997								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
IgG	130/207 (62,8%)	3,75 [2,89; 5,82]	121/218 (55,5%)	5,58 [3,12; 6,70]	1,35 [0,92; 2,00] p=0,1267	1,13 [0,97; 1,33] p=0,1266	7,30% [-2,00%; 16,60%] p=0,1249	1,03 [0,80; 1,33] p=0,8135
nicht-IgG	47/82 (57,3%)	5,45 [2,89; 11,07]	49/83 (59,0%)	5,75 [2,92; 6,34]	0,93 [0,50; 1,73] p=0,8234	0,97 [0,75; 1,26] p=0,8229	-1,70% [-16,80%; 13,30%] p=0,8229	0,83 [0,55; 1,26] p=0,3872
Schmerz erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,0535								
Hochrisiko	32/53 (60,4%)	2,86 [2,83; 5,55]	26/45 (57,8%)	4,07 [2,86; 6,90]	1,11 [0,50; 2,50] p=0,7952	1,04 [0,75; 1,46] p=0,7948	2,60% [-16,90%; 22,10%] p=0,7942	1,48 [0,85; 2,57] p=0,1649
Standardrisiko	159/261 (60,9%)	5,65 [3,09; 6,77]	150/257 (58,4%)	3,58 [2,92; 5,78]	1,11 [0,78; 1,58] p=0,5540	1,04 [0,91; 1,20] p=0,5539	2,60% [-5,90%; 11,00%] p=0,5535	0,80 [0,63; 1,00] p=0,0548
Schmerz erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9849								
0	39/78 (50,0%)	11,86 [5,62; 32,72]	47/99 (47,5%)	8,35 [5,82; 23,52]	1,11 [0,61; 2,00] p=0,7393	1,05 [0,78; 1,43] p=0,7380	2,50% [-12,30%; 17,40%] p=0,7385	0,89 [0,57; 1,37] p=0,5854
1-2	176/272 (64,7%)	3,09 [2,89; 5,55]	158/257 (61,5%)	3,22 [2,89; 5,58]	1,15 [0,81; 1,64] p=0,4423	1,05 [0,92; 1,20] p=0,4428	3,20% [-5,00%; 11,50%] p=0,4419	0,91 [0,73; 1,14] p=0,4170
Schmerz erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,6472								
EMA-Population	166/273 (60,8%)	5,45 [3,06; 5,98]	156/270 (57,8%)	3,52 [2,99; 5,62]	1,13 [0,81; 1,60] p=0,4731	1,05 [0,92; 1,21] p=0,4730	3,00% [-5,20%; 11,30%] p=0,4725	0,91 [0,73; 1,14] p=0,4259
Nicht EMA-Population	49/77 (63,6%)	3,15 [2,89; 8,41]	49/86 (57,0%)	5,82 [5,55; 8,90]	1,32 [0,70; 2,48] p=0,3875	1,12 [0,87; 1,43] p=0,3851	6,70% [-8,30%; 21,70%] p=0,3841	0,99 [0,66; 1,50] p=0,9629
Schmerz erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9559								
Europa	182/289 (63,0%)	3,55 [2,89; 5,68]	177/295 (60,0%)	3,91 [2,99; 5,78]	1,13 [0,81; 1,58] p=0,4604	1,05 [0,92; 1,19] p=0,4601	3,00% [-4,90%; 10,90%] p=0,4597	0,94 [0,76; 1,16] p=0,5643

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	33/61 (54,1%)	5,82 [3,06; NA]	28/61 (45,9%)	8,35 [3,12; NA]	1,39 [0,68; 2,83] p=0,3672	1,18 [0,82; 1,69] p=0,3674	8,20% [-9,50%; 25,90%] p=0,3637	1,00 [0,60; 1,68] p=0,9865
Schmerz erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,9173								
weiß	186/297 (62,6%)	3,58 [2,99; 5,75]	181/304 (59,5%)	4,07 [3,06; 5,82]	1,14 [0,82; 1,58] p=0,4382	1,05 [0,93; 1,20] p=0,4379	3,10% [-4,70%; 10,90%] p=0,4375	0,94 [0,76; 1,16] p=0,5709
andere	29/53 (54,7%)	5,65 [2,89; NA]	24/52 (46,2%)	5,62 [2,96; NA]	1,41 [0,65; 3,04] p=0,3825	1,19 [0,81; 1,74] p=0,3829	8,60% [-10,50%; 27,60%] p=0,3785	1,03 [0,59; 1,79] p=0,9234
Fatigue erste Verbesserung ≥ MCID 10								
Fatigue erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	231/350 (66,0%)	5,62 [5,45; 5,85]	206/356 (57,9%)	5,85 [5,58; 6,50]	1,42 [1,04; 1,94] p=0,0258	1,14 [1,02; 1,28] p=0,0257	8,10% [1,00%; 15,20%] p=0,0247	1,03 [0,85; 1,25] p=0,7688
Fatigue erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,3599								
<75 Jahre	177/246 (72,0%)	5,52 [2,99; 5,68]	153/249 (61,4%)	5,78 [3,45; 6,28]	1,61 [1,10; 2,35] p=0,0133	1,17 [1,03; 1,33] p=0,0138	10,50% [2,30%; 18,80%] p=0,0126	1,11 [0,89; 1,39] p=0,3447
≥75 Jahre	54/104 (51,9%)	8,25 [5,65; 11,17]	53/107 (49,5%)	6,50 [3,91; 9,33]	1,10 [0,64; 1,89] p=0,7290	1,05 [0,80; 1,37] p=0,7284	2,40% [-11,10%; 15,90%] p=0,7283	0,89 [0,60; 1,31] p=0,5598
Fatigue erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0565								
männlich	106/160 (66,3%)	5,58 [3,06; 6,28]	88/167 (52,7%)	6,74 [5,62; 8,67]	1,76 [1,13; 2,75] p=0,0128	1,26 [1,05; 1,51] p=0,0133	13,60% [3,00%; 24,10%] p=0,0117	1,30 [0,98; 1,74] p=0,0717
weiblich	125/190 (65,8%)	5,75 [5,45; 6,24]	118/189 (62,4%)	5,78 [2,99; 6,28]	1,16 [0,76; 1,76] p=0,4965	1,05 [0,91; 1,23] p=0,4962	3,40% [-6,30%; 13,00%] p=0,4956	0,87 [0,67; 1,13] p=0,2863
Fatigue erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,6451								
>60 ml/min	137/200 (68,5%)	5,75 [3,35; 6,31]	124/211 (58,8%)	5,88 [5,55; 6,90]	1,53 [1,02; 2,29] p=0,0408	1,17 [1,01; 1,35] p=0,0410	9,70% [0,50%; 19,00%] p=0,0392	1,08 [0,84; 1,39] p=0,5414

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≤60 ml/min	94/150 (62,7%)	5,58 [3,35; 5,85]	82/145 (56,6%)	5,82 [3,22; 7,00]	1,29 [0,81; 2,06] p=0,2853	1,11 [0,92; 1,34] p=0,2862	6,10% [-5,10%; 17,30%] p=0,2837	1,00 [0,73; 1,35] p=0,9863
Fatigue erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,4714								
normal	202/304 (66,4%)	5,58 [3,65; 5,82]	181/304 (59,5%)	5,98 [5,58; 6,74]	1,35 [0,97; 1,87] p=0,0780	1,12 [0,99; 1,26] p=0,0786	6,90% [-0,70%; 14,60%] p=0,0770	1,08 [0,88; 1,32] p=0,4841
beeinträchtigt	29/46 (63,0%)	5,83 [3,06; 7,00]	25/52 (48,1%)	5,58 [2,86; 7,00]	1,84 [0,82; 4,14] p=0,1391	1,31 [0,92; 1,88] p=0,1387	15,00% [-4,50%; 34,40%] p=0,1318	0,83 [0,47; 1,46] p=0,5133
Fatigue erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2848								
I	53/69 (76,8%)	5,58 [2,89; 8,35]	38/67 (56,7%)	8,35 [5,55; 11,83]	2,53 [1,21; 5,29] p=0,0131	1,35 [1,06; 1,73] p=0,0157	20,10% [4,60%; 35,60%] p=0,0110	1,37 [0,89; 2,11] p=0,1518
II	82/139 (59,0%)	5,65 [3,12; 7,03]	93/160 (58,1%)	5,78 [3,45; 6,96]	1,04 [0,65; 1,64] p=0,8795	1,01 [0,84; 1,23] p=0,8792	0,90% [-10,30%; 12,10%] p=0,8792	0,97 [0,72; 1,32] p=0,8591
III	96/142 (67,6%)	5,62 [3,12; 5,85]	75/129 (58,1%)	5,58 [2,92; 6,28]	1,50 [0,92; 2,47] p=0,1074	1,16 [0,97; 1,40] p=0,1109	9,50% [-2,00%; 20,90%] p=0,1060	0,92 [0,67; 1,26] p=0,6128
Fatigue erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7007								
IgG	138/207 (66,7%)	5,68 [3,75; 6,31]	126/218 (57,8%)	6,28 [5,58; 7,16]	1,46 [0,98; 2,17] p=0,0599	1,15 [0,99; 1,34] p=0,0601	8,90% [-0,30%; 18,00%] p=0,0582	1,07 [0,83; 1,37] p=0,6109
nicht-IgG	54/82 (65,9%)	5,58 [3,12; 6,28]	46/83 (55,4%)	5,88 [3,22; 8,57]	1,55 [0,83; 2,91] p=0,1716	1,19 [0,93; 1,52] p=0,1729	10,40% [-4,40%; 25,30%] p=0,1677	1,19 [0,79; 1,78] p=0,3997
Fatigue erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,9516								
Hochrisiko	29/53 (54,7%)	5,65 [2,86; 6,28]	27/45 (60,0%)	6,50 [2,99; 11,07]	0,81 [0,36; 1,80] p=0,6003	0,91 [0,65; 1,28] p=0,5972	-5,30% [-24,90%; 14,30%] p=0,5974	0,98 [0,57; 1,67] p=0,9296

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Standardrisiko	179/261 (68,6%)	5,82 [5,52; 6,77]	148/257 (57,6%)	5,78 [3,75; 6,34]	1,61 [1,12; 2,30] p=0,0096	1,19 [1,04; 1,36] p=0,0102	11,00% [2,70%; 19,30%] p=0,0091	0,99 [0,79; 1,25] p=0,9631
Fatigue erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1579								
0	46/78 (59,0%)	5,82 [5,58; 8,44]	48/99 (48,5%)	11,11 [6,70; 19,68]	1,53 [0,84; 2,78] p=0,1662	1,22 [0,92; 1,60] p=0,1624	10,50% [-4,20%; 25,20%] p=0,1619	1,26 [0,83; 1,90] p=0,2718
1-2	185/272 (68,0%)	5,58 [3,12; 5,82]	158/257 (61,5%)	5,58 [3,12; 5,98]	1,33 [0,93; 1,91] p=0,1159	1,11 [0,97; 1,26] p=0,1175	6,50% [-1,60%; 14,70%] p=0,1152	0,94 [0,75; 1,17] p=0,5485
Fatigue erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,1458								
EMA-Population	172/273 (63,0%)	5,65 [5,49; 6,28]	157/270 (58,1%)	5,82 [3,75; 6,34]	1,23 [0,87; 1,73] p=0,2474	1,08 [0,95; 1,24] p=0,2479	4,90% [-3,40%; 13,10%] p=0,2465	0,97 [0,78; 1,22] p=0,8213
Nicht EMA-Population	59/77 (76,6%)	5,52 [2,89; 6,31]	49/86 (57,0%)	6,24 [3,06; 11,99]	2,48 [1,25; 4,88] p=0,0083	1,34 [1,08; 1,68] p=0,0087	19,60% [5,50%; 33,70%] p=0,0063	1,30 [0,88; 1,93] p=0,1905
Fatigue erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5948								
Europa	188/289 (65,1%)	5,58 [3,55; 6,24]	173/295 (58,6%)	5,85 [5,55; 6,34]	1,31 [0,94; 1,83] p=0,1113	1,11 [0,98; 1,26] p=0,1117	6,40% [-1,50%; 14,30%] p=0,1101	1,02 [0,82; 1,26] p=0,8566
andere	43/61 (70,5%)	5,65 [3,06; 7,10]	33/61 (54,1%)	8,25 [2,92; 11,50]	2,03 [0,96; 4,27] p=0,0628	1,30 [0,98; 1,73] p=0,0663	16,40% [-0,60%; 33,30%] p=0,0580	1,19 [0,74; 1,89] p=0,4720
Fatigue erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,9071								
weiß	195/297 (65,7%)	5,58 [3,55; 6,24]	178/304 (58,6%)	5,88 [5,58; 6,50]	1,35 [0,97; 1,88] p=0,0730	1,12 [0,99; 1,27] p=0,0733	7,10% [-0,60%; 14,80%] p=0,0718	1,04 [0,85; 1,29] p=0,6888
andere	36/53 (67,9%)	5,65 [2,99; 7,10]	28/52 (53,8%)	5,58 [2,89; 11,47]	1,81 [0,82; 4,01] p=0,1412	1,26 [0,92; 1,72] p=0,1450	14,10% [-4,40%; 32,60%] p=0,1354	1,06 [0,64; 1,77] p=0,8241
Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung ≥ MCID 10								
Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Gesamt	53/350 (15,1%)	NA [NA; NA]	55/356 (15,4%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,65; 1,46] p=0,8906	0,98 [0,69; 1,38] p=0,8909	-0,40% [-5,70%; 5,00%] p=0,8910	0,85 [0,58; 1,25] p=0,4241
Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,3820								
<75 Jahre	38/246 (15,4%)	NA [NA; NA]	35/249 (14,1%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,68; 1,84] p=0,6629	1,10 [0,72; 1,68] p=0,6627	1,40% [-4,90%; 7,60%] p=0,6626	0,97 [0,61; 1,53] p=0,8837
\geq 75 Jahre	15/104 (14,4%)	NA [NA; NA]	20/107 (18,7%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,35; 1,52] p=0,4058	0,77 [0,42; 1,42] p=0,4069	-4,30% [-14,30%; 5,70%] p=0,4032	0,64 [0,33; 1,26] p=0,1950
Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1659								
männlich	20/160 (12,5%)	NA [NA; NA]	15/167 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,71; 2,94] p=0,3044	1,39 [0,74; 2,62] p=0,3064	3,50% [-3,20%; 10,20%] p=0,3044	1,20 [0,61; 2,36] p=0,5879
weiblich	33/190 (17,4%)	NA [NA; NA]	40/189 (21,2%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,47; 1,31] p=0,3495	0,82 [0,54; 1,24] p=0,3501	-3,80% [-11,70%; 4,10%] p=0,3483	0,69 [0,44; 1,11] p=0,1244
Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,7720								
>60 ml/min	28/200 (14,0%)	NA [NA; NA]	29/211 (13,7%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,58; 1,79] p=0,9403	1,02 [0,63; 1,65] p=0,9402	0,30% [-6,40%; 6,90%] p=0,9402	0,86 [0,51; 1,46] p=0,5871
\leq 60 ml/min	25/150 (16,7%)	NA [NA; NA]	26/145 (17,9%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,50; 1,67] p=0,7744	0,93 [0,56; 1,53] p=0,7741	-1,30% [-9,90%; 7,40%] p=0,7741	0,81 [0,46; 1,40] p=0,4392
Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,5547								
normal	45/304 (14,8%)	NA [NA; NA]	45/304 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,64; 1,56] p=1,0000	1,00 [0,68; 1,46] p=1,0000	0,00% [-5,60%; 5,60%] p=1,0000	0,88 [0,58; 1,34] p=0,5512
beeinträchtigt	8/46 (17,4%)	NA [NA; NA]	10/52 (19,2%)	NA [8,80; NA]	0,88 [0,32; 2,47] p=0,8154	0,90 [0,39; 2,10] p=0,8147	-1,80% [-17,20%; 13,50%] p=0,8140	0,68 [0,27; 1,73] p=0,4155
Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0091								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
I	12/69 (17,4%)	NA [NA; NA]	8/67 (11,9%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,59; 4,08] p=0,3713	1,46 [0,64; 3,34] p=0,3740	5,50% [-6,40%; 17,30%] p=0,3670	1,27 [0,52; 3,14] p=0,5996
II	24/139 (17,3%)	NA [NA; NA]	20/160 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,77; 2,78] p=0,2467	1,38 [0,80; 2,39] p=0,2481	4,80% [-3,30%; 12,90%] p=0,2493	1,37 [0,76; 2,50] p=0,2978
III	17/142 (12,0%)	NA [NA; NA]	27/129 (20,9%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,27; 0,99] p=0,0462	0,57 [0,33; 1,00] p=0,0498	-9,00% [-17,80%; -0,10%] p=0,0465	0,41 [0,22; 0,76] p=0,0046
Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,2062								
IgG	35/207 (16,9%)	NA [NA; NA]	31/218 (14,2%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,72; 2,08] p=0,4450	1,19 [0,76; 1,85] p=0,4451	2,70% [-4,20%; 9,60%] p=0,4449	1,00 [0,61; 1,62] p=0,9898
nicht-IgG	11/82 (13,4%)	NA [NA; NA]	17/83 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,26; 1,38] p=0,2280	0,66 [0,33; 1,31] p=0,2322	-7,10% [-18,50%; 4,30%] p=0,2240	0,57 [0,27; 1,23] p=0,1511
Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,4737								
Hochrisiko	7/53 (13,2%)	NA [NA; NA]	5/45 (11,1%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,36; 4,14] p=0,7536	1,19 [0,41; 3,49] p=0,7530	2,10% [-10,80%; 15,00%] p=0,7508	1,20 [0,38; 3,81] p=0,7528
Standardrisiko	41/261 (15,7%)	NA [NA; NA]	43/257 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,58; 1,48] p=0,7524	0,94 [0,64; 1,39] p=0,7523	-1,00% [-7,40%; 5,30%] p=0,7522	0,77 [0,50; 1,19] p=0,2379
Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2978								
0	7/78 (9,0%)	NA [NA; NA]	6/99 (6,1%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,49; 4,75] p=0,4619	1,48 [0,52; 4,23] p=0,4634	2,90% [-5,00%; 10,80%] p=0,4694	1,34 [0,45; 4,01] p=0,5960
1-2	46/272 (16,9%)	NA [NA; NA]	49/257 (19,1%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,55; 1,35] p=0,5192	0,89 [0,62; 1,28] p=0,5190	-2,20% [-8,70%; 4,40%] p=0,5192	0,74 [0,49; 1,10] p=0,1390
Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,0570								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EMA-Population	39/273 (14,3%)	NA [NA; NA]	47/270 (17,4%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,50; 1,26] p=0,3196	0,82 [0,56; 1,21] p=0,3203	-3,10% [-9,30%; 3,00%] p=0,3189	0,69 [0,45; 1,06] p=0,0895
Nicht EMA-Population	14/77 (18,2%)	NA [NA; NA]	8/86 (9,3%)	NA [NA; NA]	2,17 [0,85; 5,49] p=0,0987	1,96 [0,87; 4,40] p=0,1059	8,90% [-1,70%; 19,50%] p=0,0999	1,78 [0,74; 4,27] p=0,1944
Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5508								
Europa	43/289 (14,9%)	NA [NA; NA]	48/295 (16,3%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,57; 1,41] p=0,6431	0,91 [0,63; 1,33] p=0,6430	-1,40% [-7,30%; 4,50%] p=0,6426	0,80 [0,53; 1,22] p=0,3016
andere	10/61 (16,4%)	NA [NA; NA]	7/61 (11,5%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,54; 4,28] p=0,4348	1,43 [0,58; 3,51] p=0,4364	4,90% [-7,30%; 17,20%] p=0,4317	1,14 [0,43; 3,00] p=0,7949
Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,5741								
weiß	48/297 (16,2%)	NA [NA; NA]	49/304 (16,1%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,65; 1,55] p=0,9885	1,00 [0,70; 1,44] p=0,9885	0,00% [-5,80%; 5,90%] p=0,9885	0,89 [0,59; 1,32] p=0,5527
andere	5/53 (9,4%)	NA [NA; NA]	6/52 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,23; 2,80] p=0,7261	0,82 [0,27; 2,52] p=0,7254	-2,10% [-13,80%; 9,60%] p=0,7249	0,63 [0,19; 2,07] p=0,4489
Dyspnoe erste Verbesserung \geq MCID 10								
Dyspnoe erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	108/350 (30,9%)	NA [NA; NA]	102/356 (28,7%)	60,98 [60,98; NA]	1,11 [0,80; 1,52] p=0,5390	1,07 [0,86; 1,35] p=0,5392	2,10% [-4,70%; 8,90%] p=0,5396	0,89 [0,68; 1,18] p=0,4300
Dyspnoe erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,5014								
<75 Jahre	83/246 (33,7%)	NA [65,91; NA]	74/249 (29,7%)	NA [30,88; NA]	1,20 [0,82; 1,76] p=0,3370	1,14 [0,88; 1,47] p=0,3372	4,00% [-4,20%; 12,20%] p=0,3361	0,98 [0,71; 1,35] p=0,8940
\geq 75 Jahre	25/104 (24,0%)	NA [NA; NA]	28/107 (26,2%)	60,98 [60,98; NA]	0,89 [0,48; 1,67] p=0,7220	0,92 [0,58; 1,47] p=0,7216	-2,10% [-13,80%; 9,60%] p=0,7212	0,78 [0,45; 1,34] p=0,3599
Dyspnoe erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7788								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
männlich	42/160 (26,3%)	NA [NA; NA]	41/167 (24,6%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,67; 1,80] p=0,7246	1,07 [0,74; 1,55] p=0,7242	1,70% [-7,70%; 11,10%] p=0,7242	0,88 [0,57; 1,37] p=0,5815
weiblich	66/190 (34,7%)	NA [25,23; NA]	61/189 (32,3%)	60,98 [11,76; NA]	1,12 [0,73; 1,71] p=0,6122	1,08 [0,81; 1,43] p=0,6119	2,50% [-7,00%; 12,00%] p=0,6116	0,94 [0,66; 1,35] p=0,7424
Dyspnoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,3995								
>60 ml/min	64/200 (32,0%)	NA [NA; NA]	58/211 (27,5%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,81; 1,90] p=0,3176	1,16 [0,86; 1,57] p=0,3176	4,50% [-4,30%; 13,30%] p=0,3169	1,02 [0,71; 1,47] p=0,8981
≤60 ml/min	44/150 (29,3%)	NA [65,91; NA]	44/145 (30,3%)	60,98 [9,13; NA]	0,95 [0,58; 1,57] p=0,8497	0,97 [0,68; 1,37] p=0,8494	-1,00% [-11,50%; 9,40%] p=0,8495	0,79 [0,51; 1,21] p=0,2719
Dyspnoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,4617								
normal	96/304 (31,6%)	NA [65,91; NA]	89/304 (29,3%)	60,98 [60,98; NA]	1,11 [0,79; 1,57] p=0,5376	1,08 [0,85; 1,37] p=0,5374	2,30% [-5,00%; 9,60%] p=0,5371	0,95 [0,71; 1,27] p=0,7302
beeinträchtigt	12/46 (26,1%)	NA [7,00; NA]	13/52 (25,0%)	NA [5,58; NA]	1,06 [0,43; 2,63] p=0,9025	1,04 [0,53; 2,05] p=0,9019	1,10% [-16,20%; 18,40%] p=0,9020	0,78 [0,35; 1,74] p=0,5383
Dyspnoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3355								
I	21/69 (30,4%)	NA [65,91; NA]	14/67 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,76; 3,62] p=0,2050	1,46 [0,81; 2,62] p=0,2091	9,50% [-5,00%; 24,10%] p=0,1998	1,30 [0,66; 2,59] p=0,4508
II	42/139 (30,2%)	NA [22,57; NA]	48/160 (30,0%)	60,98 [16,95; NA]	1,01 [0,62; 1,66] p=0,9677	1,01 [0,71; 1,42] p=0,9676	0,20% [-10,20%; 10,60%] p=0,9676	0,93 [0,61; 1,42] p=0,7442
III	45/142 (31,7%)	NA [29,27; NA]	40/129 (31,0%)	NA [6,93; NA]	1,03 [0,62; 1,73] p=0,9039	1,02 [0,72; 1,46] p=0,9038	0,70% [-10,40%; 11,70%] p=0,9037	0,75 [0,49; 1,16] p=0,2015
Dyspnoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,3539								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
IgG	63/207 (30,4%)	NA [65,91; NA]	58/218 (26,6%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,79; 1,84] p=0,3825	1,14 [0,85; 1,55] p=0,3824	3,80% [-4,80%; 12,40%] p=0,3820	0,97 [0,68; 1,40] p=0,8814
nicht-IgG	33/82 (40,2%)	22,50 [7,00; NA]	25/83 (30,1%)	NA [8,90; NA]	1,56 [0,82; 2,98] p=0,1746	1,34 [0,88; 2,04] p=0,1770	10,10% [-4,40%; 24,60%] p=0,1710	1,27 [0,75; 2,16] p=0,3709
Dyspnoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,7621								
Hochrisiko	17/53 (32,1%)	22,50 [5,65; NA]	14/45 (31,1%)	NA [5,36; NA]	1,05 [0,45; 2,46] p=0,9189	1,03 [0,57; 1,85] p=0,9186	1,00% [-17,50%; 19,40%] p=0,9185	1,05 [0,51; 2,18] p=0,8895
Standardrisiko	82/261 (31,4%)	NA [NA; NA]	71/257 (27,6%)	60,98 [60,98; NA]	1,20 [0,82; 1,75] p=0,3448	1,14 [0,87; 1,49] p=0,3452	3,80% [-4,10%; 11,60%] p=0,3438	0,93 [0,67; 1,28] p=0,6372
Dyspnoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9481								
0	16/78 (20,5%)	NA [NA; NA]	21/99 (21,2%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,46; 1,99] p=0,9098	0,97 [0,54; 1,73] p=0,9096	-0,70% [-12,70%; 11,30%] p=0,9094	0,89 [0,46; 1,72] p=0,7271
1-2	92/272 (33,8%)	NA [29,27; NA]	81/257 (31,5%)	60,98 [11,76; NA]	1,11 [0,77; 1,60] p=0,5724	1,07 [0,84; 1,37] p=0,5724	2,30% [-5,70%; 10,30%] p=0,5717	0,88 [0,65; 1,20] p=0,4212
Dyspnoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,7058								
EMA-Population	82/273 (30,0%)	NA [65,91; NA]	77/270 (28,5%)	60,98 [30,88; NA]	1,08 [0,74; 1,56] p=0,6978	1,05 [0,81; 1,37] p=0,6976	1,50% [-6,10%; 9,20%] p=0,6974	0,89 [0,65; 1,22] p=0,4542
Nicht EMA-Population	26/77 (33,8%)	NA [22,83; NA]	25/86 (29,1%)	NA [12,22; NA]	1,24 [0,64; 2,41] p=0,5198	1,16 [0,74; 1,83] p=0,5187	4,70% [-9,60%; 19,00%] p=0,5189	1,02 [0,59; 1,79] p=0,9299
Dyspnoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4813								
Europa	84/289 (29,1%)	NA [NA; NA]	86/295 (29,2%)	60,98 [30,88; NA]	1,00 [0,70; 1,42] p=0,9816	1,00 [0,77; 1,28] p=0,9816	-0,10% [-7,50%; 7,30%] p=0,9816	0,88 [0,65; 1,19] p=0,3986

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	24/61 (39,3%)	NA [7,10; NA]	16/61 (26,2%)	NA [16,95; NA]	1,82 [0,85; 3,93] p=0,1244	1,50 [0,89; 2,53] p=0,1291	13,10% [-3,40%; 29,60%] p=0,1192	1,09 [0,57; 2,09] p=0,7889
Dyspnoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,8936								
weiß	87/297 (29,3%)	NA [NA; NA]	86/304 (28,3%)	60,98 [60,98; NA]	1,05 [0,74; 1,50] p=0,7861	1,03 [0,81; 1,33] p=0,7859	1,00% [-6,20%; 8,20%] p=0,7859	0,91 [0,67; 1,23] p=0,5352
andere	21/53 (39,6%)	65,91 [5,82; NA]	16/52 (30,8%)	NA [2,92; NA]	1,48 [0,66; 3,31] p=0,3447	1,29 [0,76; 2,18] p=0,3460	8,90% [-9,30%; 27,00%] p=0,3400	0,89 [0,45; 1,75] p=0,7251
Insomnie erste Verbesserung ≥ MCID 10								
Insomnie erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	152/350 (43,4%)	17,12 [8,77; 44,72]	129/356 (36,2%)	19,68 [11,24; 50,23]	1,34 [0,99; 1,80] p=0,0543	1,20 [0,99; 1,44] p=0,0580	7,10% [-0,20%; 14,40%] p=0,0563	1,06 [0,83; 1,34] p=0,6592
Insomnie erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,0552								
<75 Jahre	119/246 (48,4%)	11,11 [6,96; 38,67]	89/249 (35,7%)	29,04 [11,11; NA]	1,69 [1,18; 2,42] p=0,0045	1,35 [1,10; 1,67] p=0,0049	12,60% [4,00%; 21,30%] p=0,0041	1,20 [0,91; 1,59] p=0,2013
≥75 Jahre	33/104 (31,7%)	NA [11,56; NA]	40/107 (37,4%)	17,38 [6,96; 27,20]	0,78 [0,44; 1,38] p=0,3893	0,85 [0,58; 1,23] p=0,3898	-5,70% [-18,50%; 7,20%] p=0,3871	0,67 [0,42; 1,07] p=0,0930
Insomnie erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5172								
männlich	67/160 (41,9%)	28,39 [8,38; NA]	54/167 (32,3%)	22,83 [12,03; NA]	1,51 [0,96; 2,37] p=0,0745	1,29 [0,97; 1,72] p=0,0758	9,50% [-0,90%; 20,00%] p=0,0730	1,11 [0,77; 1,59] p=0,5862
weiblich	85/190 (44,7%)	12,68 [8,31; 53,98]	75/189 (39,7%)	12,22 [7,16; NA]	1,23 [0,82; 1,85] p=0,3198	1,13 [0,89; 1,43] p=0,3202	5,10% [-4,90%; 15,00%] p=0,3185	0,98 [0,71; 1,34] p=0,8831
Insomnie erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,5420								
>60 ml/min	93/200 (46,5%)	11,89 [8,38; 43,83]	79/211 (37,4%)	22,83 [11,11; 50,23]	1,45 [0,98; 2,15] p=0,0631	1,24 [0,99; 1,56] p=0,0638	9,10% [-0,50%; 18,60%] p=0,0619	1,08 [0,79; 1,47] p=0,6292

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≤60 ml/min	59/150 (39,3%)	33,64 [8,31; NA]	50/145 (34,5%)	19,68 [6,31; NA]	1,23 [0,77; 1,98] p=0,3890	1,14 [0,84; 1,54] p=0,3894	4,90% [-6,10%; 15,80%] p=0,3874	0,96 [0,65; 1,41] p=0,8391
Insomnie erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,2106								
normal	133/304 (43,8%)	18,00 [8,97; 53,98]	118/304 (38,8%)	17,38 [9,69; 29,04]	1,23 [0,89; 1,69] p=0,2170	1,13 [0,93; 1,36] p=0,2175	4,90% [-2,90%; 12,80%] p=0,2160	0,96 [0,75; 1,24] p=0,7767
beeinträchtigt	19/46 (41,3%)	8,54 [3,32; NA]	11/52 (21,2%)	NA [6,31; NA]	2,62 [1,08; 6,37] p=0,0316	1,95 [1,04; 3,66] p=0,0367	20,20% [2,10%; 38,20%] p=0,0286	1,71 [0,80; 3,64] p=0,1657
Insomnie erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1804								
I	27/69 (39,1%)	NA [11,11; NA]	27/67 (40,3%)	29,04 [6,37; NA]	0,95 [0,48; 1,89] p=0,8897	0,97 [0,64; 1,47] p=0,8893	-1,20% [-17,60%; 15,30%] p=0,8893	0,76 [0,44; 1,32] p=0,3265
II	65/139 (46,8%)	8,77 [5,65; 25,23]	58/160 (36,3%)	17,38 [11,11; NA]	1,54 [0,97; 2,46] p=0,0659	1,29 [0,98; 1,69] p=0,0660	10,50% [-0,60%; 21,70%] p=0,0646	1,35 [0,94; 1,93] p=0,1084
III	60/142 (42,3%)	18,00 [8,38; NA]	44/129 (34,1%)	19,68 [6,31; NA]	1,41 [0,86; 2,31] p=0,1693	1,24 [0,91; 1,69] p=0,1721	8,10% [-3,40%; 19,70%] p=0,1662	0,91 [0,61; 1,35] p=0,6303
Insomnie erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,4486								
IgG	88/207 (42,5%)	38,67 [8,61; NA]	74/218 (33,9%)	27,20 [12,22; NA]	1,44 [0,97; 2,13] p=0,0694	1,25 [0,98; 1,60] p=0,0703	8,60% [-0,60%; 17,80%] p=0,0683	1,06 [0,78; 1,46] p=0,7032
nicht-IgG	42/82 (51,2%)	7,03 [5,52; 18,00]	31/83 (37,3%)	12,55 [6,74; NA]	1,76 [0,95; 3,28] p=0,0738	1,37 [0,97; 1,95] p=0,0767	13,90% [-1,10%; 28,90%] p=0,0701	1,35 [0,84; 2,17] p=0,2132
Insomnie erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,3450								
Hochrisiko	22/53 (41,5%)	11,07 [2,96; NA]	15/45 (33,3%)	19,68 [5,62; NA]	1,42 [0,62; 3,24] p=0,4078	1,25 [0,74; 2,10] p=0,4105	8,20% [-10,90%; 27,30%] p=0,4020	1,36 [0,69; 2,64] p=0,3722

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Standardrisiko	116/261 (44,4%)	25,23 [8,77; 57,69]	98/257 (38,1%)	16,23 [9,72; 29,04]	1,30 [0,91; 1,84] p=0,1450	1,17 [0,95; 1,43] p=0,1460	6,30% [-2,10%; 14,80%] p=0,1437	0,93 [0,71; 1,23] p=0,6185
Insomnie erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0535								
0	34/78 (43,6%)	33,64 [7,00; NA]	27/99 (27,3%)	50,23 [27,20; NA]	2,06 [1,10; 3,87] p=0,0237	1,60 [1,06; 2,41] p=0,0246	16,30% [2,20%; 30,40%] p=0,0231	1,40 [0,83; 2,35] p=0,2039
1-2	118/272 (43,4%)	17,08 [8,38; 57,69]	102/257 (39,7%)	9,17 [6,96; 22,83]	1,16 [0,82; 1,65] p=0,3894	1,09 [0,89; 1,34] p=0,3899	3,70% [-4,70%; 12,10%] p=0,3885	0,91 [0,70; 1,20] p=0,5135
Insomnie erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,8751								
EMA-Population	122/273 (44,7%)	11,73 [8,38; 33,64]	100/270 (37,0%)	16,23 [9,10; NA]	1,37 [0,97; 1,94] p=0,0700	1,21 [0,98; 1,48] p=0,0711	7,70% [-0,60%; 15,90%] p=0,0689	1,03 [0,79; 1,35] p=0,8219
Nicht EMA-Population	30/77 (39,0%)	NA [5,55; NA]	29/86 (33,7%)	29,04 [12,22; NA]	1,25 [0,66; 2,38] p=0,4884	1,16 [0,77; 1,74] p=0,4871	5,20% [-9,50%; 20,00%] p=0,4871	0,99 [0,59; 1,68] p=0,9754
Insomnie erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4318								
Europa	129/289 (44,6%)	11,89 [8,44; 38,67]	109/295 (36,9%)	19,68 [9,13; NA]	1,38 [0,99; 1,92] p=0,0589	1,21 [0,99; 1,47] p=0,0597	7,70% [-0,30%; 15,60%] p=0,0580	1,07 [0,83; 1,39] p=0,6010
andere	23/61 (37,7%)	NA [5,65; NA]	20/61 (32,8%)	17,54 [11,24; NA]	1,24 [0,59; 2,61] p=0,5713	1,15 [0,71; 1,86] p=0,5705	4,90% [-12,00%; 21,90%] p=0,5692	0,88 [0,48; 1,61] p=0,6670
Insomnie erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,2386								
weiß	131/297 (44,1%)	17,08 [8,61; 43,83]	109/304 (35,9%)	22,83 [11,07; NA]	1,41 [1,02; 1,96] p=0,0391	1,23 [1,01; 1,50] p=0,0398	8,30% [0,40%; 16,10%] p=0,0383	1,09 [0,84; 1,41] p=0,5302
andere	21/53 (39,6%)	NA [5,55; NA]	20/52 (38,5%)	12,55 [8,15; NA]	1,05 [0,48; 2,30] p=0,9034	1,03 [0,64; 1,66] p=0,9030	1,20% [-17,50%; 19,80%] p=0,9029	0,78 [0,41; 1,45] p=0,4248
Appetitlosigkeit erste Verbesserung ≥ MCID 10								
Appetitlosigkeit erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Gesamt	125/350 (35,7%)	NA [22,64; NA]	116/356 (32,6%)	NA [11,14; NA]	1,15 [0,84; 1,57] p=0,3842	1,10 [0,89; 1,35] p=0,3849	3,10% [-3,90%; 10,10%] p=0,3841	0,91 [0,70; 1,18] p=0,4766
Appetitlosigkeit erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,0655								
<75 Jahre	99/246 (40,2%)	50,00 [9,36; NA]	82/249 (32,9%)	NA [11,14; NA]	1,37 [0,95; 1,98] p=0,0916	1,22 [0,97; 1,54] p=0,0926	7,30% [-1,20%; 15,80%] p=0,0904	1,11 [0,83; 1,50] p=0,4710
≥75 Jahre	26/104 (25,0%)	NA [25,23; NA]	34/107 (31,8%)	NA [8,61; NA]	0,72 [0,39; 1,31] p=0,2765	0,79 [0,51; 1,21] p=0,2782	-6,80% [-18,90%; 5,40%] p=0,2735	0,63 [0,37; 1,05] p=0,0753
Appetitlosigkeit erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8305								
männlich	47/160 (29,4%)	NA [NA; NA]	47/167 (28,1%)	NA [11,86; NA]	1,06 [0,66; 1,72] p=0,8060	1,04 [0,74; 1,47] p=0,8057	1,20% [-8,60%; 11,00%] p=0,8058	0,94 [0,63; 1,42] p=0,7694
weiblich	78/190 (41,1%)	25,17 [9,36; NA]	69/189 (36,5%)	18,20 [8,54; NA]	1,21 [0,80; 1,83] p=0,3646	1,12 [0,87; 1,45] p=0,3648	4,50% [-5,30%; 14,30%] p=0,3634	0,97 [0,69; 1,34] p=0,8375
Appetitlosigkeit erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,1544								
>60 ml/min	66/200 (33,0%)	NA [50,00; NA]	72/211 (34,1%)	NA [9,96; NA]	0,95 [0,63; 1,43] p=0,8098	0,97 [0,74; 1,27] p=0,8096	-1,10% [-10,30%; 8,00%] p=0,8095	0,81 [0,58; 1,14] p=0,2338
≤60 ml/min	59/150 (39,3%)	25,07 [5,78; NA]	44/145 (30,3%)	NA [8,48; NA]	1,49 [0,92; 2,41] p=0,1060	1,30 [0,94; 1,78] p=0,1084	9,00% [-1,80%; 19,80%] p=0,1035	1,20 [0,81; 1,78] p=0,3607
Appetitlosigkeit erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,6829								
normal	109/304 (35,9%)	NA [22,11; NA]	104/304 (34,2%)	NA [11,07; NA]	1,07 [0,77; 1,50] p=0,6711	1,05 [0,84; 1,30] p=0,6709	1,60% [-5,90%; 9,20%] p=0,6708	0,94 [0,72; 1,24] p=0,6623
beeinträchtigt	16/46 (34,8%)	NA [5,72; NA]	12/52 (23,1%)	NA [6,93; NA]	1,78 [0,73; 4,31] p=0,2028	1,51 [0,80; 2,84] p=0,2052	11,70% [-6,20%; 29,60%] p=0,2000	1,11 [0,52; 2,38] p=0,7810
Appetitlosigkeit erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5627								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
I	21/69 (30,4%)	NA [NA; NA]	21/67 (31,3%)	NA [11,14; NA]	0,96 [0,46; 1,98] p=0,9091	0,97 [0,59; 1,60] p=0,9087	-0,90% [-16,40%; 14,60%] p=0,9087	0,87 [0,47; 1,61] p=0,6629
II	48/139 (34,5%)	NA [11,96; NA]	50/160 (31,3%)	NA [11,86; NA]	1,16 [0,71; 1,88] p=0,5471	1,10 [0,80; 1,53] p=0,5462	3,30% [-7,40%; 14,00%] p=0,5469	1,08 [0,72; 1,62] p=0,6989
III	56/142 (39,4%)	41,10 [6,80; NA]	45/129 (34,9%)	7,16 [5,78; NA]	1,22 [0,74; 1,99] p=0,4397	1,13 [0,83; 1,54] p=0,4404	4,60% [-6,90%; 16,10%] p=0,4378	0,82 [0,55; 1,22] p=0,3295
Appetitlosigkeit erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,5019								
IgG	74/207 (35,7%)	NA [17,15; NA]	71/218 (32,6%)	NA [9,46; NA]	1,15 [0,77; 1,72] p=0,4900	1,10 [0,84; 1,43] p=0,4896	3,20% [-5,80%; 12,20%] p=0,4895	0,93 [0,66; 1,29] p=0,6430
nicht-IgG	30/82 (36,6%)	NA [5,82; NA]	26/83 (31,3%)	NA [9,17; NA]	1,26 [0,66; 2,41] p=0,4769	1,17 [0,76; 1,79] p=0,4766	5,30% [-9,20%; 19,70%] p=0,4750	1,15 [0,68; 1,95] p=0,6101
Appetitlosigkeit erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,8889								
Hochrisiko	17/53 (32,1%)	50,00 [6,28; NA]	16/45 (35,6%)	9,96 [5,62; NA]	0,86 [0,37; 1,98] p=0,7178	0,90 [0,52; 1,57] p=0,7161	-3,50% [-22,30%; 15,30%] p=0,7168	0,87 [0,43; 1,73] p=0,6882
Standardrisiko	90/261 (34,5%)	NA [25,23; NA]	87/257 (33,9%)	NA [9,17; NA]	1,03 [0,71; 1,48] p=0,8799	1,02 [0,80; 1,29] p=0,8797	0,60% [-7,50%; 8,80%] p=0,8797	0,82 [0,61; 1,11] p=0,1985
Appetitlosigkeit erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,8383								
0	17/78 (21,8%)	NA [NA; NA]	20/99 (20,2%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,53; 2,28] p=0,7964	1,08 [0,61; 1,92] p=0,7957	1,60% [-10,50%; 13,70%] p=0,7965	0,96 [0,50; 1,84] p=0,8918
1-2	108/272 (39,7%)	41,10 [9,07; NA]	96/257 (37,4%)	11,07 [8,35; NA]	1,10 [0,78; 1,57] p=0,5790	1,06 [0,86; 1,32] p=0,5790	2,40% [-5,90%; 10,60%] p=0,5784	0,91 [0,69; 1,20] p=0,4972
Appetitlosigkeit erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,6208								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EMA-Population	101/273 (37,0%)	50,00 [16,13; NA]	95/270 (35,2%)	17,38 [9,00; NA]	1,08 [0,76; 1,54] p=0,6607	1,05 [0,84; 1,31] p=0,6605	1,80% [-6,30%; 9,90%] p=0,6603	0,92 [0,69; 1,22] p=0,5588
Nicht EMA-Population	24/77 (31,2%)	NA [41,10; NA]	21/86 (24,4%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,70; 2,79] p=0,3373	1,28 [0,78; 2,10] p=0,3372	6,80% [-7,00%; 20,50%] p=0,3365	1,11 [0,61; 2,01] p=0,7266
Appetitlosigkeit erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7659								
Europa	98/289 (33,9%)	NA [22,64; NA]	96/295 (32,5%)	NA [11,07; NA]	1,06 [0,75; 1,50] p=0,7259	1,04 [0,83; 1,31] p=0,7257	1,40% [-6,30%; 9,00%] p=0,7257	0,95 [0,72; 1,27] p=0,7514
andere	27/61 (44,3%)	41,10 [8,48; NA]	20/61 (32,8%)	11,86 [8,48; NA]	1,63 [0,78; 3,40] p=0,1947	1,35 [0,85; 2,13] p=0,1976	11,50% [-5,70%; 28,60%] p=0,1897	0,95 [0,53; 1,71] p=0,8696
Appetitlosigkeit erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,6749								
weiß	103/297 (34,7%)	NA [22,64; NA]	100/304 (32,9%)	NA [9,72; NA]	1,08 [0,77; 1,52] p=0,6439	1,05 [0,84; 1,32] p=0,6436	1,80% [-5,80%; 9,30%] p=0,6436	0,95 [0,72; 1,25] p=0,7079
andere	22/53 (41,5%)	41,10 [8,44; NA]	16/52 (30,8%)	NA [9,43; NA]	1,60 [0,71; 3,57] p=0,2545	1,35 [0,80; 2,27] p=0,2573	10,70% [-7,50%; 29,00%] p=0,2489	0,99 [0,51; 1,92] p=0,9802
Obstipation erste Verbesserung ≥ MCID 10								
Obstipation erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	113/350 (32,3%)	91,01 [91,01; NA]	95/356 (26,7%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,94; 1,81] p=0,1066	1,21 [0,96; 1,52] p=0,1062	5,60% [-1,20%; 12,30%] p=0,1049	1,16 [0,88; 1,53] p=0,2919
Obstipation erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,6764								
<75 Jahre	79/246 (32,1%)	91,01 [91,01; NA]	63/249 (25,3%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,94; 2,07] p=0,0942	1,27 [0,96; 1,68] p=0,0954	6,80% [-1,10%; 14,80%] p=0,0930	1,20 [0,86; 1,68] p=0,2891
≥75 Jahre	34/104 (32,7%)	NA [8,54; NA]	32/107 (29,9%)	NA [9,04; NA]	1,14 [0,64; 2,04] p=0,6633	1,09 [0,73; 1,63] p=0,6627	2,80% [-9,70%; 15,30%] p=0,6625	1,04 [0,64; 1,70] p=0,8655
Obstipation erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4770								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
männlich	48/160 (30,0%)	NA [NA; NA]	37/167 (22,2%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,92; 2,48] p=0,1065	1,35 [0,94; 1,96] p=0,1083	7,80% [-1,60%; 17,30%] p=0,1053	1,32 [0,85; 2,03] p=0,2132
weiblich	65/190 (34,2%)	91,01 [22,60; NA]	58/189 (30,7%)	NA [11,63; NA]	1,17 [0,76; 1,81] p=0,4645	1,11 [0,83; 1,49] p=0,4645	3,50% [-5,90%; 12,90%] p=0,4636	1,04 [0,72; 1,49] p=0,8360
Obstipation erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,8250								
>60 ml/min	68/200 (34,0%)	NA [NA; NA]	58/211 (27,5%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,89; 2,07] p=0,1529	1,24 [0,92; 1,66] p=0,1537	6,50% [-2,40%; 15,40%] p=0,1520	1,18 [0,83; 1,69] p=0,3537
≤60 ml/min	45/150 (30,0%)	91,01 [NA; NA]	37/145 (25,5%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,75; 2,09] p=0,3910	1,18 [0,81; 1,70] p=0,3916	4,50% [-5,70%; 14,70%] p=0,3892	1,08 [0,70; 1,69] p=0,7158
Obstipation erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,4869								
normal	98/304 (32,2%)	NA [NA; NA]	86/304 (28,3%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,85; 1,71] p=0,2898	1,14 [0,90; 1,45] p=0,2902	3,90% [-3,30%; 11,20%] p=0,2890	1,11 [0,83; 1,49] p=0,4726
beeinträchtigt	15/46 (32,6%)	91,01 [6,80; NA]	9/52 (17,3%)	NA [8,94; NA]	2,31 [0,90; 5,96] p=0,0803	1,88 [0,91; 3,89] p=0,0868	15,30% [-1,70%; 32,30%] p=0,0778	1,47 [0,63; 3,43] p=0,3705
Obstipation erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4639								
I	22/69 (31,9%)	NA [NA; NA]	16/67 (23,9%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,70; 3,18] p=0,3002	1,33 [0,77; 2,31] p=0,3023	8,00% [-7,00%; 23,00%] p=0,2958	1,32 [0,69; 2,54] p=0,4014
II	49/139 (35,3%)	NA [6,60; NA]	45/160 (28,1%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,85; 2,27] p=0,1863	1,25 [0,90; 1,75] p=0,1861	7,10% [-3,40%; 17,70%] p=0,1861	1,33 [0,88; 2,00] p=0,1750
III	42/142 (29,6%)	91,01 [91,01; NA]	34/129 (26,4%)	NA [11,34; NA]	1,17 [0,69; 2,00] p=0,5563	1,12 [0,76; 1,65] p=0,5564	3,20% [-7,50%; 13,90%] p=0,5546	0,91 [0,57; 1,45] p=0,6973
Obstipation erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7935								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
IgG	65/207 (31,4%)	NA [NA; NA]	53/218 (24,3%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,93; 2,18] p=0,1033	1,29 [0,95; 1,76] p=0,1044	7,10% [-1,40%; 15,60%] p=0,1025	1,19 [0,82; 1,71] p=0,3615
nicht-IgG	27/82 (32,9%)	NA [5,78; NA]	26/83 (31,3%)	NA [8,57; NA]	1,08 [0,56; 2,07] p=0,8262	1,05 [0,67; 1,64] p=0,8257	1,60% [-12,60%; 15,90%] p=0,8256	1,09 [0,63; 1,89] p=0,7483
Obstipation erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,3553								
Hochrisiko	15/53 (28,3%)	NA [3,29; NA]	16/45 (35,6%)	NA [3,22; NA]	0,71 [0,30; 1,68] p=0,4439	0,80 [0,45; 1,42] p=0,4420	-7,30% [-25,80%; 11,30%] p=0,4425	0,84 [0,40; 1,73] p=0,6317
Standardrisiko	90/261 (34,5%)	91,01 [91,01; NA]	67/257 (26,1%)	NA [NA; NA]	1,49 [1,02; 2,18] p=0,0374	1,32 [1,01; 1,72] p=0,0388	8,40% [0,50%; 16,30%] p=0,0363	1,20 [0,87; 1,66] p=0,2617
Obstipation erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4286								
0	20/78 (25,6%)	91,01 [NA; NA]	17/99 (17,2%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,80; 3,45] p=0,1701	1,49 [0,84; 2,65] p=0,1713	8,50% [-3,70%; 20,70%] p=0,1740	1,33 [0,69; 2,58] p=0,3902
1-2	93/272 (34,2%)	NA [NA; NA]	78/257 (30,4%)	NA [11,63; NA]	1,19 [0,83; 1,72] p=0,3456	1,13 [0,88; 1,44] p=0,3462	3,80% [-4,10%; 11,80%] p=0,3443	1,06 [0,78; 1,44] p=0,6914
Obstipation erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,5378								
EMA-Population	94/273 (34,4%)	91,01 [16,85; NA]	75/270 (27,8%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,95; 1,97] p=0,0943	1,24 [0,96; 1,60] p=0,0956	6,70% [-1,10%; 14,40%] p=0,0931	1,19 [0,88; 1,63] p=0,2585
Nicht EMA-Population	19/77 (24,7%)	NA [NA; NA]	20/86 (23,3%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,53; 2,22] p=0,8326	1,06 [0,61; 1,83] p=0,8320	1,40% [-11,70%; 14,60%] p=0,8322	0,96 [0,51; 1,81] p=0,8987
Obstipation erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7589								
Europa	92/289 (31,8%)	91,01 [91,01; NA]	81/295 (27,5%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,86; 1,76] p=0,2472	1,16 [0,90; 1,49] p=0,2477	4,40% [-3,00%; 11,80%] p=0,2465	1,13 [0,83; 1,53] p=0,4259

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	21/61 (34,4%)	NA [9,04; NA]	14/61 (23,0%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,79; 3,91] p=0,1629	1,50 [0,84; 2,67] p=0,1674	11,50% [-4,40%; 27,40%] p=0,1578	1,27 [0,64; 2,52] p=0,4896
Obstipation erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,6758								
weiß	95/297 (32,0%)	91,01 [91,01; NA]	83/304 (27,3%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,88; 1,78] p=0,2090	1,17 [0,92; 1,50] p=0,2095	4,70% [-2,60%; 12,00%] p=0,2082	1,12 [0,83; 1,51] p=0,4509
andere	18/53 (34,0%)	NA [6,60; NA]	12/52 (23,1%)	NA [16,95; NA]	1,71 [0,73; 4,05] p=0,2192	1,47 [0,79; 2,74] p=0,2235	10,90% [-6,30%; 28,00%] p=0,2132	1,32 [0,63; 2,77] p=0,4618
Diarrhoe erste Verbesserung ≥ MCID 10								
Diarrhoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	39/350 (11,1%)	NA [NA; NA]	39/356 (11,0%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,63; 1,62] p=0,9635	1,01 [0,67; 1,53] p=0,9633	0,10% [-4,50%; 4,70%] p=0,9633	0,87 [0,55; 1,36] p=0,5298
Diarrhoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,2635								
<75 Jahre	29/246 (11,8%)	NA [NA; NA]	24/249 (9,6%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,71; 2,22] p=0,4397	1,22 [0,73; 2,04] p=0,4402	2,20% [-3,30%; 7,60%] p=0,4392	1,05 [0,61; 1,81] p=0,8652
≥75 Jahre	10/104 (9,6%)	NA [NA; NA]	15/107 (14,0%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,28; 1,53] p=0,3236	0,69 [0,32; 1,46] p=0,3266	-4,40% [-13,10%; 4,30%] p=0,3202	0,61 [0,27; 1,37] p=0,2306
Diarrhoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1851								
männlich	17/160 (10,6%)	NA [NA; NA]	23/167 (13,8%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,38; 1,45] p=0,3859	0,77 [0,43; 1,39] p=0,3873	-3,10% [-10,20%; 3,90%] p=0,3835	0,66 [0,35; 1,25] p=0,2005
weiblich	22/190 (11,6%)	NA [NA; NA]	16/189 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,72; 2,79] p=0,3136	1,37 [0,74; 2,52] p=0,3156	3,10% [-2,90%; 9,20%] p=0,3121	1,21 [0,63; 2,31] p=0,5678
Diarrhoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,4188								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
>60 ml/min	23/200 (11,5%)	NA [NA; NA]	27/211 (12,8%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,49; 1,60] p=0,6882	0,90 [0,53; 1,51] p=0,6881	-1,30% [-7,60%; 5,00%] p=0,6874	0,76 [0,43; 1,34] p=0,3470
≤60 ml/min	16/150 (10,7%)	NA [NA; NA]	12/145 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,60; 2,90] p=0,4844	1,29 [0,63; 2,63] p=0,4853	2,40% [-4,30%; 9,10%] p=0,4825	1,15 [0,54; 2,44] p=0,7127
Diarrhoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,3429								
normal	31/304 (10,2%)	NA [NA; NA]	34/304 (11,2%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,54; 1,51] p=0,6940	0,91 [0,58; 1,44] p=0,6939	-1,00% [-5,90%; 3,90%] p=0,6937	0,80 [0,49; 1,30] p=0,3673
beeinträchtigt	8/46 (17,4%)	NA [NA; NA]	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	1,98 [0,60; 6,55] p=0,2598	1,81 [0,64; 5,14] p=0,2662	7,80% [-5,80%; 21,30%] p=0,2614	1,52 [0,49; 4,69] p=0,4631
Diarrhoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7995								
I	7/69 (10,1%)	NA [NA; NA]	9/67 (13,4%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,25; 2,08] p=0,5533	0,76 [0,30; 1,91] p=0,5536	-3,30% [-14,10%; 7,50%] p=0,5520	0,65 [0,24; 1,76] p=0,4002
II	13/139 (9,4%)	NA [NA; NA]	16/160 (10,0%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,43; 2,00] p=0,8506	0,94 [0,47; 1,88] p=0,8504	-0,60% [-7,40%; 6,10%] p=0,8500	0,88 [0,42; 1,84] p=0,7319
III	19/142 (13,4%)	NA [NA; NA]	14/129 (10,9%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,61; 2,65] p=0,5259	1,23 [0,65; 2,36] p=0,5265	2,50% [-5,20%; 10,30%] p=0,5230	0,97 [0,48; 1,95] p=0,9354
Diarrhoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,3321								
IgG	22/207 (10,6%)	NA [NA; NA]	25/218 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,50; 1,69] p=0,7828	0,93 [0,54; 1,59] p=0,7827	-0,80% [-6,80%; 5,10%] p=0,7824	0,76 [0,43; 1,36] p=0,3621
nicht-IgG	11/82 (13,4%)	NA [NA; NA]	8/83 (9,6%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,55; 3,82] p=0,4488	1,39 [0,59; 3,28] p=0,4502	3,80% [-6,00%; 13,50%] p=0,4470	1,33 [0,53; 3,31] p=0,5446
Diarrhoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,0401								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Hochrisiko	7/53 (13,2%)	NA [NA; NA]	1/45 (2,2%)	NA [NA; NA]	6,70 [0,79; 56,66] p=0,0489	5,94 [0,76; 46,51] p=0,0895	11,00% [0,90%; 21,10%] p=0,0327	6,64 [0,81; 54,36] p=0,0774
Standardrisiko	28/261 (10,7%)	NA [NA; NA]	33/257 (12,8%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,48; 1,39] p=0,4562	0,83 [0,52; 1,34] p=0,4566	-2,10% [-7,70%; 3,40%] p=0,4558	0,67 [0,40; 1,12] p=0,1259
Diarrhoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2935								
0	9/78 (11,5%)	NA [NA; NA]	8/99 (8,1%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,54; 4,04] p=0,4396	1,43 [0,58; 3,53] p=0,4404	3,50% [-5,40%; 12,40%] p=0,4460	1,36 [0,53; 3,55] p=0,5238
1-2	30/272 (11,0%)	NA [NA; NA]	31/257 (12,1%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,53; 1,54] p=0,7104	0,91 [0,57; 1,47] p=0,7102	-1,00% [-6,50%; 4,40%] p=0,7104	0,77 [0,46; 1,28] p=0,3082
Diarrhoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,9482								
EMA-Population	30/273 (11,0%)	NA [NA; NA]	29/270 (10,7%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,60; 1,76] p=0,9260	1,02 [0,63; 1,66] p=0,9259	0,20% [-5,00%; 5,50%] p=0,9259	0,90 [0,54; 1,51] p=0,6981
Nicht EMA-Population	9/77 (11,7%)	NA [NA; NA]	10/86 (11,6%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,39; 2,62] p=0,9905	1,00 [0,43; 2,34] p=0,9904	0,10% [-9,80%; 9,90%] p=0,9904	0,82 [0,33; 2,05] p=0,6751
Diarrhoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1800								
Europa	30/289 (10,4%)	NA [NA; NA]	35/295 (11,9%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,51; 1,44] p=0,5690	0,88 [0,55; 1,39] p=0,5691	-1,50% [-6,60%; 3,60%] p=0,5683	0,77 [0,47; 1,25] p=0,2856
andere	9/61 (14,8%)	NA [NA; NA]	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	2,47 [0,72; 8,49] p=0,1440	2,25 [0,73; 6,92] p=0,1570	8,20% [-2,70%; 19,00%] p=0,1388	1,88 [0,58; 6,13] p=0,2933
Diarrhoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,5396								
weiß	34/297 (11,4%)	NA [NA; NA]	36/304 (11,8%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,58; 1,58] p=0,8803	0,97 [0,62; 1,50] p=0,8803	-0,40% [-5,50%; 4,70%] p=0,8802	0,84 [0,53; 1,35] p=0,4790

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	5/53 (9,4%)	NA [NA; NA]	3/52 (5,8%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,39; 7,52] p=0,4812	1,64 [0,41; 6,50] p=0,4847	3,70% [-6,40%; 13,80%] p=0,4771	1,45 [0,34; 6,11] p=0,6115
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung ≥ MCID 10								
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	95/350 (27,1%)	NA [NA; NA]	80/356 (22,5%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,91; 1,80] p=0,1471	1,21 [0,93; 1,57] p=0,1526	4,70% [-1,70%; 11,10%] p=0,1508	1,00 [0,74; 1,36] p=0,9853
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,0098								
<75 Jahre	82/246 (33,3%)	NA [54,54; NA]	57/249 (22,9%)	NA [NA; NA]	1,68 [1,13; 2,50] p=0,0098	1,46 [1,09; 1,94] p=0,0107	10,40% [2,60%; 18,30%] p=0,0093	1,23 [0,88; 1,74] p=0,2306
≥75 Jahre	13/104 (12,5%)	NA [NA; NA]	23/107 (21,5%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,25; 1,10] p=0,0832	0,58 [0,31; 1,09] p=0,0887	-9,00% [-19,00%; 1,10%] p=0,0793	0,47 [0,23; 0,92] p=0,0282
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4193								
männlich	42/160 (26,3%)	NA [NA; NA]	32/167 (19,2%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,89; 2,53] p=0,1263	1,37 [0,91; 2,06] p=0,1282	7,10% [-2,00%; 16,10%] p=0,1252	1,18 [0,74; 1,87] p=0,4977
weiblich	53/190 (27,9%)	NA [57,40; NA]	48/189 (25,4%)	NA [33,68; NA]	1,14 [0,72; 1,79] p=0,5829	1,10 [0,79; 1,53] p=0,5827	2,50% [-6,40%; 11,40%] p=0,5822	0,88 [0,59; 1,31] p=0,5346
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,5613								
>60 ml/min	61/200 (30,5%)	NA [54,54; NA]	50/211 (23,7%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,91; 2,19] p=0,1210	1,29 [0,94; 1,77] p=0,1221	6,80% [-1,80%; 15,40%] p=0,1202	1,06 [0,72; 1,55] p=0,7606
≤60 ml/min	34/150 (22,7%)	NA [NA; NA]	30/145 (20,7%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,65; 1,96] p=0,6810	1,10 [0,71; 1,69] p=0,6807	2,00% [-7,40%; 11,40%] p=0,6802	0,92 [0,56; 1,51] p=0,7477
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,8121								
normal	82/304 (27,0%)	NA [NA; NA]	70/304 (23,0%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,85; 1,78] p=0,2614	1,17 [0,89; 1,54] p=0,2620	3,90% [-2,90%; 10,80%] p=0,2605	1,02 [0,74; 1,42] p=0,8848

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	13/46 (28,3%)	NA [27,47; NA]	10/52 (19,2%)	NA [11,79; NA]	1,66 [0,65; 4,24] p=0,2950	1,47 [0,71; 3,03] p=0,2964	9,00% [-7,80%; 25,90%] p=0,2937	0,82 [0,35; 1,95] p=0,6536
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0511								
I	21/69 (30,4%)	NA [NA; NA]	14/67 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,76; 3,62] p=0,2050	1,46 [0,81; 2,62] p=0,2091	9,50% [-5,00%; 24,10%] p=0,1998	1,40 [0,71; 2,79] p=0,3333
II	26/139 (18,7%)	NA [NA; NA]	41/160 (25,6%)	NA [33,68; NA]	0,67 [0,38; 1,16] p=0,1530	0,73 [0,47; 1,13] p=0,1567	-6,90% [-16,30%; 2,40%] p=0,1477	0,61 [0,37; 1,00] p=0,0517
III	48/142 (33,8%)	54,54 [30,85; NA]	25/129 (19,4%)	NA [NA; NA]	2,12 [1,22; 3,71] p=0,0076	1,74 [1,15; 2,66] p=0,0095	14,40% [4,10%; 24,80%] p=0,0063	1,28 [0,78; 2,10] p=0,3258
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,2716								
IgG	52/207 (25,1%)	NA [NA; NA]	44/218 (20,2%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,84; 2,09] p=0,2243	1,25 [0,87; 1,77] p=0,2251	4,90% [-3,00%; 12,90%] p=0,2239	1,02 [0,68; 1,53] p=0,9309
nicht-IgG	24/82 (29,3%)	NA [30,85; NA]	14/83 (16,9%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,97; 4,30] p=0,0593	1,74 [0,97; 3,11] p=0,0645	12,40% [-0,30%; 25,10%] p=0,0561	1,61 [0,82; 3,14] p=0,1639
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,3736								
Hochrisiko	15/53 (28,3%)	NA [8,80; NA]	10/45 (22,2%)	NA [9,10; NA]	1,38 [0,55; 3,48] p=0,4937	1,27 [0,64; 2,55] p=0,4950	6,10% [-11,10%; 23,20%] p=0,4875	1,24 [0,55; 2,78] p=0,6050
Standardrisiko	70/261 (26,8%)	NA [NA; NA]	64/257 (24,9%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,75; 1,64] p=0,6187	1,08 [0,80; 1,44] p=0,6185	1,90% [-5,60%; 9,50%] p=0,6182	0,82 [0,58; 1,15] p=0,2510
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6885								
0	12/78 (15,4%)	NA [NA; NA]	12/99 (12,1%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,56; 3,12] p=0,5301	1,27 [0,60; 2,67] p=0,5295	3,30% [-7,00%; 13,50%] p=0,5334	1,14 [0,51; 2,54] p=0,7573

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
1-2	83/272 (30,5%)	NA [55,75; NA]	68/257 (26,5%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,84; 1,78] p=0,3024	1,15 [0,88; 1,51] p=0,3032	4,10% [-3,60%; 11,70%] p=0,3009	0,92 [0,66; 1,28] p=0,6199
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,1914								
EMA-Population	69/273 (25,3%)	NA [NA; NA]	62/270 (23,0%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,77; 1,68] p=0,5294	1,10 [0,82; 1,48] p=0,5293	2,30% [-4,90%; 9,50%] p=0,5288	0,88 [0,62; 1,25] p=0,4736
Nicht EMA-Population	26/77 (33,8%)	NA [17,68; NA]	18/86 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,93 [0,95; 3,89] p=0,0662	1,61 [0,96; 2,70] p=0,0695	12,80% [-0,80%; 26,50%] p=0,0647	1,48 [0,81; 2,71] p=0,2061
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0302								
Europa	78/289 (27,0%)	NA [NA; NA]	59/295 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,48 [1,00; 2,17] p=0,0464	1,35 [1,00; 1,82] p=0,0477	7,00% [0,10%; 13,80%] p=0,0457	1,17 [0,83; 1,65] p=0,3719
andere	17/61 (27,9%)	NA [NA; NA]	21/61 (34,4%)	33,68 [5,62; NA]	0,74 [0,34; 1,59] p=0,4361	0,81 [0,48; 1,38] p=0,4362	-6,60% [-23,00%; 9,80%] p=0,4330	0,55 [0,28; 1,04] p=0,0674
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,0631								
weiß	78/297 (26,3%)	NA [NA; NA]	60/304 (19,7%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,99; 2,12] p=0,0574	1,33 [0,99; 1,79] p=0,0587	6,50% [-0,20%; 13,20%] p=0,0567	1,13 [0,81; 1,59] p=0,4751
andere	17/53 (32,1%)	NA [11,07; NA]	20/52 (38,5%)	12,88 [5,58; NA]	0,76 [0,34; 1,69] p=0,4955	0,83 [0,49; 1,40] p=0,4948	-6,40% [-24,60%; 11,90%] p=0,4926	0,58 [0,30; 1,12] p=0,1059

Tabelle 4-217 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung*, Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schmerz erste Verschlechterung ≥ MCID 10								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schmerz erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	118/350 (33,7%)	79,47 [44,65; NA]	116/356 (32,6%)	33,38 [18,14; 39,88]	1,06 [0,77; 1,45] p=0,7229	1,04 [0,84; 1,28] p=0,7228	1,30% [-5,70%; 8,20%] p=0,7227	0,75 [0,57; 0,98] p=0,0325
Schmerz erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,1030								
<75 Jahre	72/246 (29,3%)	NA [79,47; NA]	78/249 (31,3%)	34,79 [18,59; NA]	0,91 [0,62; 1,33] p=0,6189	0,93 [0,71; 1,22] p=0,6187	-2,10% [-10,20%; 6,00%] p=0,6184	0,67 [0,48; 0,93] p=0,0159
\geq 75 Jahre	46/104 (44,2%)	25,07 [9,20; 44,65]	38/107 (35,5%)	17,05 [8,80; NA]	1,44 [0,83; 2,50] p=0,1970	1,25 [0,89; 1,74] p=0,1981	8,70% [-4,40%; 21,90%] p=0,1944	0,96 [0,62; 1,49] p=0,8515
Schmerz erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8254								
männlich	50/160 (31,3%)	79,47 [36,73; NA]	52/167 (31,1%)	31,41 [18,00; NA]	1,00 [0,63; 1,60] p=0,9825	1,00 [0,73; 1,39] p=0,9825	0,10% [-9,90%; 10,20%] p=0,9825	0,71 [0,48; 1,06] p=0,0969
weiblich	68/190 (35,8%)	68,83 [25,07; NA]	64/189 (33,9%)	34,79 [11,76; NA]	1,09 [0,71; 1,66] p=0,6942	1,06 [0,80; 1,39] p=0,6939	1,90% [-7,70%; 11,50%] p=0,6937	0,78 [0,55; 1,11] p=0,1679
Schmerz erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,0934								
>60 ml/min	62/200 (31,0%)	NA [79,47; NA]	74/211 (35,1%)	25,10 [17,91; 39,88]	0,83 [0,55; 1,26] p=0,3812	0,88 [0,67; 1,17] p=0,3818	-4,10% [-13,20%; 5,00%] p=0,3798	0,63 [0,45; 0,89] p=0,0085
\leq 60 ml/min	56/150 (37,3%)	45,93 [18,66; NA]	42/145 (29,0%)	34,79 [11,79; NA]	1,46 [0,90; 2,38] p=0,1278	1,29 [0,93; 1,79] p=0,1301	8,40% [-2,30%; 19,10%] p=0,1252	0,96 [0,64; 1,44] p=0,8370
Schmerz erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,0538								
normal	106/304 (34,9%)	79,47 [36,73; NA]	99/304 (32,6%)	33,38 [18,59; NA]	1,11 [0,79; 1,55] p=0,5485	1,07 [0,86; 1,34] p=0,5484	2,30% [-5,20%; 9,80%] p=0,5480	0,82 [0,62; 1,09] p=0,1710
beeinträchtigt	12/46 (26,1%)	NA [50,50; NA]	17/52 (32,7%)	6,44 [3,06; NA]	0,73 [0,30; 1,75] p=0,4769	0,80 [0,43; 1,49] p=0,4780	-6,60% [-24,60%; 11,40%] p=0,4717	0,41 [0,19; 0,88] p=0,0221
Schmerz erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9078								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
I	26/69 (37,7%)	79,47 [36,11; NA]	25/67 (37,3%)	25,10 [17,28; NA]	1,02 [0,51; 2,03] p=0,9648	1,01 [0,65; 1,56] p=0,9647	0,40% [-15,90%; 16,60%] p=0,9647	0,68 [0,39; 1,20] p=0,1846
II	43/139 (30,9%)	NA [25,07; NA]	50/160 (31,3%)	33,38 [18,59; NA]	0,98 [0,60; 1,61] p=0,9533	0,99 [0,71; 1,39] p=0,9532	-0,30% [-10,80%; 10,20%] p=0,9532	0,83 [0,55; 1,25] p=0,3739
III	49/142 (34,5%)	62,23 [23,36; NA]	41/129 (31,8%)	18,14 [9,04; NA]	1,13 [0,68; 1,88] p=0,6350	1,09 [0,77; 1,52] p=0,6350	2,70% [-8,50%; 13,90%] p=0,6339	0,70 [0,46; 1,07] p=0,1009
Schmerz erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,2813								
IgG	73/207 (35,3%)	68,83 [25,13; NA]	68/218 (31,2%)	33,38 [18,59; NA]	1,20 [0,80; 1,80] p=0,3733	1,13 [0,86; 1,48] p=0,3731	4,10% [-4,90%; 13,00%] p=0,3727	0,81 [0,58; 1,14] p=0,2211
nicht-IgG	26/82 (31,7%)	79,47 [25,07; NA]	32/83 (38,6%)	17,05 [6,31; 39,88]	0,74 [0,39; 1,41] p=0,3585	0,82 [0,54; 1,25] p=0,3592	-6,80% [-21,40%; 7,70%] p=0,3557	0,54 [0,31; 0,93] p=0,0250
Schmerz erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,7997								
Hochrisiko	10/53 (18,9%)	NA [45,93; NA]	10/45 (22,2%)	34,79 [34,79; NA]	0,81 [0,30; 2,18] p=0,6829	0,85 [0,39; 1,85] p=0,6815	-3,40% [-19,40%; 12,70%] p=0,6826	0,64 [0,26; 1,59] p=0,3389
Standardrisiko	98/261 (37,5%)	68,83 [25,13; NA]	88/257 (34,2%)	22,27 [11,79; NA]	1,16 [0,81; 1,65] p=0,4333	1,10 [0,87; 1,38] p=0,4333	3,30% [-4,90%; 11,60%] p=0,4325	0,79 [0,59; 1,05] p=0,1087
Schmerz erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2478								
0	35/78 (44,9%)	16,16 [8,54; NA]	38/99 (38,4%)	22,27 [11,56; 39,88]	1,31 [0,71; 2,39] p=0,3854	1,17 [0,82; 1,66] p=0,3824	6,50% [-8,10%; 21,10%] p=0,3843	0,95 [0,60; 1,52] p=0,8459
1-2	83/272 (30,5%)	NA [62,23; NA]	78/257 (30,4%)	38,14 [18,00; NA]	1,01 [0,70; 1,46] p=0,9672	1,00 [0,78; 1,30] p=0,9672	0,20% [-7,70%; 8,00%] p=0,9672	0,70 [0,51; 0,96] p=0,0292
Schmerz erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,7087								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EMA-Population	91/273 (33,3%)	68,83 [38,60; NA]	85/270 (31,5%)	33,38 [17,05; NA]	1,09 [0,76; 1,56] p=0,6451	1,06 [0,83; 1,35] p=0,6449	1,90% [-6,00%; 9,70%] p=0,6447	0,77 [0,57; 1,04] p=0,0858
Nicht EMA-Population	27/77 (35,1%)	NA [17,08; NA]	31/86 (36,0%)	25,10 [17,28; NA]	0,96 [0,50; 1,82] p=0,8963	0,97 [0,64; 1,47] p=0,8961	-1,00% [-15,70%; 13,70%] p=0,8960	0,72 [0,43; 1,22] p=0,2197
Schmerz erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8928								
Europa	89/289 (30,8%)	NA [50,50; NA]	93/295 (31,5%)	33,38 [18,14; 39,88]	0,97 [0,68; 1,37] p=0,8492	0,98 [0,77; 1,24] p=0,8491	-0,70% [-8,20%; 6,80%] p=0,8490	0,73 [0,54; 0,98] p=0,0388
andere	29/61 (47,5%)	36,73 [11,17; NA]	23/61 (37,7%)	19,61 [3,15; NA]	1,50 [0,73; 3,08] p=0,2740	1,26 [0,83; 1,91] p=0,2754	9,80% [-7,60%; 27,30%] p=0,2696	0,77 [0,44; 1,35] p=0,3597
Schmerz erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,6576								
weiß	94/297 (31,6%)	NA [50,50; NA]	98/304 (32,2%)	31,41 [18,14; 39,88]	0,97 [0,69; 1,37] p=0,8775	0,98 [0,78; 1,24] p=0,8774	-0,60% [-8,00%; 6,90%] p=0,8774	0,72 [0,54; 0,96] p=0,0261
andere	24/53 (45,3%)	44,65 [11,07; NA]	18/52 (34,6%)	NA [5,58; NA]	1,56 [0,71; 3,43] p=0,2669	1,31 [0,81; 2,11] p=0,2692	10,70% [-8,00%; 29,30%] p=0,2615	0,85 [0,45; 1,60] p=0,6200
Fatigue erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
Fatigue erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	137/350 (39,1%)	45,93 [24,05; 68,83]	135/356 (37,9%)	17,05 [11,60; 33,38]	1,06 [0,79; 1,44] p=0,6873	1,04 [0,86; 1,25] p=0,6883	1,50% [-5,70%; 8,60%] p=0,6880	0,78 [0,61; 1,00] p=0,0488
Fatigue erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,2080								
<75 Jahre	86/246 (35,0%)	69,32 [31,41; NA]	88/249 (35,3%)	25,10 [12,03; NA]	0,98 [0,68; 1,42] p=0,9291	0,99 [0,78; 1,26] p=0,9291	-0,40% [-8,80%; 8,00%] p=0,9291	0,69 [0,51; 0,94] p=0,0191
≥75 Jahre	51/104 (49,0%)	9,30 [5,72; 32,69]	47/107 (43,9%)	9,04 [5,88; 16,85]	1,23 [0,71; 2,11] p=0,4576	1,12 [0,83; 1,49] p=0,4570	5,10% [-8,30%; 18,60%] p=0,4560	0,93 [0,62; 1,39] p=0,7178
Fatigue erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0784								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
männlich	57/160 (35,6%)	52,80 [22,57; NA]	67/167 (40,1%)	11,76 [6,01; 34,59]	0,83 [0,53; 1,29] p=0,4031	0,89 [0,67; 1,17] p=0,4035	-4,50% [-15,00%; 6,00%] p=0,4016	0,62 [0,43; 0,89] p=0,0093
weiblich	80/190 (42,1%)	32,69 [12,35; 68,83]	68/189 (36,0%)	17,25 [12,03; NA]	1,29 [0,86; 1,96] p=0,2222	1,17 [0,91; 1,51] p=0,2230	6,10% [-3,70%; 15,90%] p=0,2206	0,90 [0,65; 1,25] p=0,5362
Fatigue erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,3828								
>60 ml/min	77/200 (38,5%)	49,71 [22,57; NA]	83/211 (39,3%)	17,05 [9,10; 39,88]	0,96 [0,65; 1,44] p=0,8622	0,98 [0,77; 1,25] p=0,8620	-0,80% [-10,30%; 8,60%] p=0,8620	0,71 [0,51; 0,97] p=0,0315
≤60 ml/min	60/150 (40,0%)	32,69 [12,26; 63,05]	52/145 (35,9%)	17,15 [9,00; 33,38]	1,19 [0,74; 1,91] p=0,4648	1,11 [0,83; 1,50] p=0,4650	4,10% [-6,90%; 15,20%] p=0,4635	0,84 [0,57; 1,22] p=0,3582
Fatigue erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,3653								
normal	121/304 (39,8%)	45,93 [22,57; 68,83]	116/304 (38,2%)	17,15 [11,60; 34,59]	1,07 [0,77; 1,49] p=0,6778	1,04 [0,85; 1,27] p=0,6776	1,60% [-6,10%; 9,40%] p=0,6775	0,78 [0,60; 1,02] p=0,0653
beeinträchtigt	16/46 (34,8%)	NA [6,96; NA]	19/52 (36,5%)	11,99 [3,06; NA]	0,93 [0,40; 2,12] p=0,8571	0,95 [0,56; 1,62] p=0,8565	-1,80% [-20,70%; 17,20%] p=0,8562	0,60 [0,30; 1,18] p=0,1401
Fatigue erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0860								
I	32/69 (46,4%)	32,69 [11,30; NA]	38/67 (56,7%)	6,01 [3,02; 17,05]	0,66 [0,34; 1,30] p=0,2295	0,82 [0,59; 1,14] p=0,2303	-10,30% [-27,00%; 6,40%] p=0,2252	0,48 [0,29; 0,77] p=0,0027
II	56/139 (40,3%)	22,21 [9,17; NA]	57/160 (35,6%)	17,05 [9,69; NA]	1,22 [0,76; 1,95] p=0,4077	1,13 [0,85; 1,51] p=0,4065	4,70% [-6,40%; 15,70%] p=0,4071	0,98 [0,68; 1,43] p=0,9303
III	49/142 (34,5%)	63,05 [24,61; NA]	40/129 (31,0%)	18,76 [12,03; NA]	1,17 [0,70; 1,95] p=0,5409	1,11 [0,79; 1,57] p=0,5411	3,50% [-7,70%; 14,70%] p=0,5393	0,77 [0,50; 1,18] p=0,2350
Fatigue erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,6057								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
IgG	82/207 (39,6%)	49,31 [22,11; 68,83]	81/218 (37,2%)	17,05 [9,43; NA]	1,11 [0,75; 1,64] p=0,6029	1,07 [0,84; 1,36] p=0,6025	2,50% [-6,80%; 11,70%] p=0,6025	0,76 [0,55; 1,04] p=0,0816
nicht-IgG	31/82 (37,8%)	42,09 [11,30; NA]	35/83 (42,2%)	9,10 [5,58; 39,88]	0,83 [0,45; 1,55] p=0,5684	0,90 [0,62; 1,30] p=0,5679	-4,40% [-19,30%; 10,60%] p=0,5668	0,63 [0,38; 1,04] p=0,0691
Fatigue erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,7877								
Hochrisiko	17/53 (32,1%)	45,93 [5,75; NA]	16/45 (35,6%)	18,76 [5,58; NA]	0,86 [0,37; 1,98] p=0,7178	0,90 [0,52; 1,57] p=0,7161	-3,50% [-22,30%; 15,30%] p=0,7168	0,84 [0,42; 1,69] p=0,6236
Standardrisiko	112/261 (42,9%)	32,69 [22,11; 63,05]	100/257 (38,9%)	12,22 [9,04; 34,59]	1,18 [0,83; 1,68] p=0,3549	1,10 [0,90; 1,36] p=0,3551	4,00% [-4,50%; 12,50%] p=0,3540	0,76 [0,58; 1,00] p=0,0546
Fatigue erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2851								
0	35/78 (44,9%)	24,61 [11,83; 49,31]	49/99 (49,5%)	9,00 [5,58; 17,74]	0,83 [0,46; 1,51] p=0,5420	0,91 [0,66; 1,24] p=0,5435	-4,60% [-19,40%; 10,20%] p=0,5402	0,59 [0,38; 0,92] p=0,0211
1-2	102/272 (37,5%)	61,08 [24,31; NA]	86/257 (33,5%)	18,76 [12,03; NA]	1,19 [0,83; 1,71] p=0,3327	1,12 [0,89; 1,41] p=0,3334	4,00% [-4,10%; 12,20%] p=0,3315	0,85 [0,64; 1,14] p=0,2856
Fatigue erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,4448								
EMA-Population	106/273 (38,8%)	45,93 [12,35; 68,83]	99/270 (36,7%)	17,05 [9,10; 34,59]	1,10 [0,78; 1,55] p=0,6038	1,06 [0,85; 1,31] p=0,6036	2,20% [-6,00%; 10,30%] p=0,6033	0,81 [0,61; 1,07] p=0,1368
Nicht EMA-Population	31/77 (40,3%)	61,08 [22,57; NA]	36/86 (41,9%)	17,05 [8,94; NA]	0,94 [0,50; 1,75] p=0,8362	0,96 [0,67; 1,39] p=0,8359	-1,60% [-16,70%; 13,50%] p=0,8356	0,61 [0,37; 1,00] p=0,0492
Fatigue erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6549								
Europa	106/289 (36,7%)	49,71 [24,61; 69,32]	106/295 (35,9%)	17,74 [12,03; 39,88]	1,03 [0,74; 1,45] p=0,8514	1,02 [0,82; 1,26] p=0,8513	0,70% [-7,10%; 8,50%] p=0,8513	0,76 [0,58; 1,00] p=0,0485

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	31/61 (50,8%)	22,57 [5,58; NA]	29/61 (47,5%)	6,21 [3,02; 17,15]	1,14 [0,56; 2,32] p=0,7183	1,07 [0,74; 1,53] p=0,7174	3,30% [-14,50%; 21,00%] p=0,7171	0,73 [0,43; 1,24] p=0,2442
Fatigue erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,8125								
weiß	112/297 (37,7%)	49,31 [24,61; 69,32]	111/304 (36,5%)	17,74 [11,99; 39,88]	1,05 [0,76; 1,47] p=0,7615	1,03 [0,84; 1,27] p=0,7613	1,20% [-6,50%; 8,90%] p=0,7613	0,76 [0,58; 0,99] p=0,0405
andere	25/53 (47,2%)	12,35 [5,58; NA]	24/52 (46,2%)	8,38 [5,58; 17,15]	1,04 [0,48; 2,24] p=0,9173	1,02 [0,68; 1,54] p=0,9169	1,00% [-18,10%; 20,10%] p=0,9169	0,77 [0,43; 1,37] p=0,3695
Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	109/350 (31,1%)	77,31 [59,40; NA]	95/356 (26,7%)	NA [33,74; NA]	1,25 [0,90; 1,73] p=0,1884	1,17 [0,93; 1,47] p=0,1875	4,50% [-2,20%; 11,10%] p=0,1864	0,87 [0,66; 1,16] p=0,3436
Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,4501								
<75 Jahre	81/246 (32,9%)	77,31 [59,40; NA]	65/249 (26,1%)	NA [33,74; NA]	1,39 [0,94; 2,05] p=0,0964	1,26 [0,96; 1,66] p=0,0976	6,80% [-1,20%; 14,80%] p=0,0953	0,97 [0,69; 1,35] p=0,8366
≥75 Jahre	28/104 (26,9%)	NA [24,08; NA]	30/107 (28,0%)	37,06 [12,75; NA]	0,95 [0,52; 1,73] p=0,8565	0,96 [0,62; 1,49] p=0,8562	-1,10% [-13,20%; 10,90%] p=0,8561	0,72 [0,43; 1,21] p=0,2144
Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2941								
männlich	46/160 (28,7%)	NA [47,08; NA]	36/167 (21,6%)	NA [39,88; NA]	1,47 [0,89; 2,43] p=0,1342	1,33 [0,91; 1,95] p=0,1359	7,20% [-2,20%; 16,60%] p=0,1330	1,09 [0,70; 1,69] p=0,7072
weiblich	63/190 (33,2%)	66,79 [40,15; NA]	59/189 (31,2%)	33,74 [17,74; NA]	1,09 [0,71; 1,68] p=0,6863	1,06 [0,79; 1,42] p=0,6860	1,90% [-7,50%; 11,30%] p=0,6858	0,78 [0,54; 1,11] p=0,1682
Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,6182								
>60 ml/min	67/200 (33,5%)	77,31 [47,08; NA]	58/211 (27,5%)	NA [30,29; NA]	1,33 [0,87; 2,02] p=0,1860	1,22 [0,91; 1,63] p=0,1866	6,00% [-2,90%; 14,90%] p=0,1851	0,96 [0,67; 1,37] p=0,8156

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≤60 ml/min	42/150 (28,0%)	NA [40,15; NA]	37/145 (25,5%)	NA [18,23; NA]	1,14 [0,68; 1,90] p=0,6308	1,10 [0,75; 1,60] p=0,6306	2,50% [-7,60%; 12,60%] p=0,6299	0,79 [0,50; 1,23] p=0,2971
Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,3639								
normal	98/304 (32,2%)	66,89 [47,08; NA]	83/304 (27,3%)	NA [30,29; NA]	1,27 [0,89; 1,79] p=0,1837	1,18 [0,92; 1,51] p=0,1845	4,90% [-2,30%; 12,20%] p=0,1827	0,94 [0,70; 1,26] p=0,6670
beeinträchtigt	11/46 (23,9%)	NA [65,84; NA]	12/52 (23,1%)	NA [12,75; NA]	1,05 [0,41; 2,67] p=0,9227	1,04 [0,51; 2,12] p=0,9223	0,80% [-16,00%; 17,70%] p=0,9224	0,63 [0,27; 1,44] p=0,2683
Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3692								
I	26/69 (37,7%)	66,89 [24,08; NA]	20/67 (29,9%)	NA [17,05; NA]	1,42 [0,69; 2,90] p=0,3363	1,26 [0,78; 2,03] p=0,3377	7,80% [-8,00%; 23,70%] p=0,3325	0,93 [0,51; 1,68] p=0,7977
II	43/139 (30,9%)	77,31 [27,40; NA]	38/160 (23,8%)	NA [39,88; NA]	1,44 [0,86; 2,40] p=0,1639	1,30 [0,90; 1,89] p=0,1643	7,20% [-2,90%; 17,30%] p=0,1643	1,10 [0,71; 1,71] p=0,6700
III	40/142 (28,2%)	NA [52,80; NA]	37/129 (28,7%)	33,74 [12,75; NA]	0,97 [0,57; 1,65] p=0,9256	0,98 [0,67; 1,43] p=0,9255	-0,50% [-11,30%; 10,20%] p=0,9255	0,69 [0,44; 1,09] p=0,1092
Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,1214								
IgG	61/207 (29,5%)	77,31 [65,84; NA]	61/218 (28,0%)	NA [30,29; NA]	1,07 [0,71; 1,64] p=0,7351	1,05 [0,78; 1,42] p=0,7348	1,50% [-7,10%; 10,10%] p=0,7349	0,73 [0,51; 1,06] p=0,0965
nicht-IgG	27/82 (32,9%)	59,40 [18,00; NA]	19/83 (22,9%)	NA [29,11; NA]	1,65 [0,83; 3,29] p=0,1519	1,44 [0,87; 2,38] p=0,1553	10,00% [-3,60%; 23,60%] p=0,1483	1,26 [0,70; 2,28] p=0,4459
Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,8758								
Hochrisiko	11/53 (20,8%)	NA [22,80; NA]	10/45 (22,2%)	27,66 [18,23; NA]	0,92 [0,35; 2,41] p=0,8607	0,93 [0,44; 1,99] p=0,8599	-1,50% [-17,80%; 14,90%] p=0,8602	0,96 [0,41; 2,28] p=0,9310

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Standardrisiko	90/261 (34,5%)	66,89 [47,08; NA]	72/257 (28,0%)	NA [33,74; NA]	1,35 [0,93; 1,96] p=0,1128	1,23 [0,95; 1,59] p=0,1141	6,50% [-1,50%; 14,40%] p=0,1114	0,88 [0,64; 1,21] p=0,4413
Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5585								
0	21/78 (26,9%)	NA [66,79; NA]	27/99 (27,3%)	NA [30,29; NA]	0,98 [0,50; 1,92] p=0,9587	0,99 [0,61; 1,61] p=0,9586	-0,30% [-13,50%; 12,80%] p=0,9585	0,75 [0,42; 1,34] p=0,3316
1-2	88/272 (32,4%)	77,31 [40,15; NA]	68/257 (26,5%)	NA [29,11; NA]	1,33 [0,91; 1,94] p=0,1377	1,22 [0,94; 1,60] p=0,1393	5,90% [-1,90%; 13,60%] p=0,1359	0,93 [0,67; 1,28] p=0,6458
Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,3095								
EMA-Population	88/273 (32,2%)	66,89 [40,15; NA]	71/270 (26,3%)	NA [29,11; NA]	1,33 [0,92; 1,93] p=0,1288	1,23 [0,94; 1,59] p=0,1300	5,90% [-1,70%; 13,60%] p=0,1275	0,96 [0,70; 1,32] p=0,8213
Nicht EMA-Population	21/77 (27,3%)	NA [65,84; NA]	24/86 (27,9%)	NA [39,88; NA]	0,97 [0,49; 1,93] p=0,9282	0,98 [0,59; 1,61] p=0,9280	-0,60% [-14,40%; 13,10%] p=0,9279	0,69 [0,38; 1,25] p=0,2161
Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9742								
Europa	87/289 (30,1%)	NA [52,80; NA]	79/295 (26,8%)	NA [30,29; NA]	1,18 [0,82; 1,69] p=0,3736	1,12 [0,87; 1,46] p=0,3737	3,30% [-4,00%; 10,60%] p=0,3731	0,90 [0,66; 1,22] p=0,4983
andere	22/61 (36,1%)	65,84 [31,34; NA]	16/61 (26,2%)	NA [9,04; NA]	1,59 [0,73; 3,44] p=0,2427	1,38 [0,80; 2,35] p=0,2454	9,80% [-6,50%; 26,20%] p=0,2381	0,87 [0,45; 1,69] p=0,6831
Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,2960								
weiß	88/297 (29,6%)	NA [59,40; NA]	84/304 (27,6%)	NA [30,29; NA]	1,10 [0,77; 1,57] p=0,5882	1,07 [0,83; 1,38] p=0,5880	2,00% [-5,20%; 9,20%] p=0,5879	0,84 [0,62; 1,14] p=0,2723
andere	21/53 (39,6%)	65,84 [24,08; NA]	11/52 (21,2%)	NA [NA; NA]	2,45 [1,03; 5,80] p=0,0408	1,87 [1,01; 3,49] p=0,0477	18,50% [1,20%; 35,70%] p=0,0356	1,22 [0,57; 2,60] p=0,6049
Dyspnoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
Dyspnoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Gesamt	125/350 (35,7%)	58,32 [34,56; NA]	91/356 (25,6%)	NA [33,64; NA]	1,63 [1,18; 2,25] p=0,0031	1,40 [1,12; 1,76] p=0,0035	10,20% [3,50%; 17,00%] p=0,0030	1,07 [0,81; 1,41] p=0,6228
Dyspnoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,3599								
<75 Jahre	84/246 (34,1%)	62,39 [39,82; NA]	63/249 (25,3%)	NA [39,88; NA]	1,53 [1,04; 2,26] p=0,0315	1,35 [1,02; 1,78] p=0,0327	8,80% [0,80%; 16,90%] p=0,0306	0,99 [0,71; 1,38] p=0,9365
≥75 Jahre	41/104 (39,4%)	25,33 [9,30; NA]	28/107 (26,2%)	33,64 [16,85; NA]	1,84 [1,02; 3,29] p=0,0407	1,51 [1,01; 2,24] p=0,0433	13,30% [0,70%; 25,80%] p=0,0385	1,34 [0,82; 2,17] p=0,2403
Dyspnoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9694								
männlich	56/160 (35,0%)	58,32 [27,99; NA]	43/167 (25,7%)	NA [32,46; NA]	1,55 [0,96; 2,50] p=0,0692	1,36 [0,97; 1,90] p=0,0708	9,30% [-0,70%; 19,20%] p=0,0678	1,10 [0,73; 1,65] p=0,6475
weiblich	69/190 (36,3%)	59,99 [34,56; NA]	48/189 (25,4%)	NA [33,64; NA]	1,68 [1,08; 2,60] p=0,0216	1,43 [1,05; 1,95] p=0,0231	10,90% [1,70%; 20,20%] p=0,0205	1,05 [0,72; 1,54] p=0,7803
Dyspnoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,9423								
>60 ml/min	75/200 (37,5%)	58,32 [31,31; NA]	56/211 (26,5%)	NA [22,27; NA]	1,66 [1,09; 2,52] p=0,0173	1,41 [1,06; 1,88] p=0,0183	11,00% [2,00%; 19,90%] p=0,0167	1,08 [0,76; 1,55] p=0,6518
≤60 ml/min	50/150 (33,3%)	62,39 [30,19; NA]	35/145 (24,1%)	NA [32,46; NA]	1,57 [0,94; 2,62] p=0,0818	1,38 [0,96; 1,99] p=0,0845	9,20% [-1,10%; 19,50%] p=0,0792	1,08 [0,70; 1,67] p=0,7382
Dyspnoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,7788								
normal	110/304 (36,2%)	50,27 [33,91; NA]	79/304 (26,0%)	NA [39,88; NA]	1,61 [1,14; 2,29] p=0,0066	1,39 [1,09; 1,77] p=0,0072	10,20% [2,90%; 17,50%] p=0,0063	1,09 [0,81; 1,47] p=0,5577
beeinträchtigt	15/46 (32,6%)	NA [11,07; NA]	12/52 (23,1%)	33,64 [11,56; NA]	1,61 [0,66; 3,94] p=0,2943	1,41 [0,74; 2,70] p=0,2950	9,50% [-8,20%; 27,30%] p=0,2922	1,01 [0,47; 2,18] p=0,9774
Dyspnoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4553								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
I	30/69 (43,5%)	70,70 [18,14; NA]	25/67 (37,3%)	18,50 [11,76; NA]	1,29 [0,65; 2,57] p=0,4656	1,17 [0,77; 1,76] p=0,4656	6,20% [-10,30%; 22,60%] p=0,4629	0,82 [0,47; 1,42] p=0,4778
II	48/139 (34,5%)	44,19 [27,99; NA]	41/160 (25,6%)	NA [32,46; NA]	1,53 [0,93; 2,52] p=0,0935	1,35 [0,95; 1,91] p=0,0942	8,90% [-1,50%; 19,30%] p=0,0933	1,18 [0,78; 1,81] p=0,4338
III	47/142 (33,1%)	58,32 [31,31; NA]	25/129 (19,4%)	NA [33,64; NA]	2,06 [1,18; 3,60] p=0,0108	1,71 [1,12; 2,61] p=0,0130	13,70% [3,40%; 24,00%] p=0,0092	1,22 [0,74; 1,99] p=0,4339
Dyspnoe erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,1372								
IgG	77/207 (37,2%)	44,19 [30,19; NA]	54/218 (24,8%)	NA [32,46; NA]	1,80 [1,19; 2,73] p=0,0056	1,50 [1,12; 2,01] p=0,0062	12,40% [3,70%; 21,20%] p=0,0053	1,17 [0,82; 1,67] p=0,3812
nicht-IgG	25/82 (30,5%)	NA [28,09; NA]	24/83 (28,9%)	39,88 [12,75; NA]	1,08 [0,55; 2,10] p=0,8256	1,05 [0,66; 1,69] p=0,8251	1,60% [-12,40%; 15,50%] p=0,8251	0,74 [0,42; 1,31] p=0,3015
Dyspnoe erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,9639								
Hochrisiko	14/53 (26,4%)	58,32 [12,09; NA]	11/45 (24,4%)	NA [11,47; NA]	1,11 [0,45; 2,77] p=0,8244	1,08 [0,55; 2,14] p=0,8238	2,00% [-15,30%; 19,20%] p=0,8231	1,00 [0,45; 2,22] p=0,9990
Standardrisiko	102/261 (39,1%)	50,27 [31,41; NA]	73/257 (28,4%)	NA [22,27; NA]	1,62 [1,12; 2,34] p=0,0103	1,38 [1,08; 1,76] p=0,0111	10,70% [2,60%; 18,80%] p=0,0097	1,01 [0,75; 1,38] p=0,9296
Dyspnoe erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3351								
0	29/78 (37,2%)	41,79 [22,57; NA]	32/99 (32,3%)	32,46 [17,38; NA]	1,24 [0,67; 2,31] p=0,5009	1,15 [0,77; 1,73] p=0,4987	4,90% [-9,30%; 19,00%] p=0,5008	0,85 [0,51; 1,42] p=0,5349
1-2	96/272 (35,3%)	58,32 [34,56; NA]	59/257 (23,0%)	NA [NA; NA]	1,83 [1,25; 2,68] p=0,0019	1,54 [1,17; 2,03] p=0,0022	12,30% [4,70%; 20,00%] p=0,0016	1,21 [0,87; 1,68] p=0,2661
Dyspnoe erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,9525								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EMA-Population	93/273 (34,1%)	50,27 [34,56; NA]	67/270 (24,8%)	NA [33,64; NA]	1,56 [1,08; 2,27] p=0,0182	1,37 [1,05; 1,79] p=0,0192	9,30% [1,60%; 16,90%] p=0,0174	1,10 [0,80; 1,51] p=0,5740
Nicht EMA-Population	32/77 (41,6%)	59,99 [22,57; NA]	24/86 (27,9%)	NA [18,59; NA]	1,84 [0,95; 3,53] p=0,0678	1,49 [0,97; 2,29] p=0,0700	13,70% [-0,90%; 28,20%] p=0,0655	1,04 [0,60; 1,79] p=0,8942
Dyspnoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3013								
Europa	98/289 (33,9%)	58,32 [34,56; NA]	70/295 (23,7%)	NA [39,88; NA]	1,65 [1,15; 2,37] p=0,0066	1,43 [1,10; 1,85] p=0,0072	10,20% [2,90%; 17,50%] p=0,0063	1,12 [0,82; 1,53] p=0,4855
andere	27/61 (44,3%)	36,01 [8,64; NA]	21/61 (34,4%)	NA [8,35; NA]	1,51 [0,73; 3,14] p=0,2681	1,29 [0,82; 2,01] p=0,2698	9,80% [-7,40%; 27,10%] p=0,2637	0,95 [0,53; 1,70] p=0,8605
Dyspnoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,3478								
weiß	102/297 (34,3%)	59,99 [34,56; NA]	73/304 (24,0%)	NA [39,88; NA]	1,66 [1,16; 2,36] p=0,0054	1,43 [1,11; 1,84] p=0,0058	10,30% [3,10%; 17,60%] p=0,0051	1,12 [0,82; 1,51] p=0,4819
andere	23/53 (43,4%)	36,01 [8,64; NA]	18/52 (34,6%)	NA [6,31; NA]	1,45 [0,66; 3,19] p=0,3588	1,25 [0,77; 2,03] p=0,3597	8,80% [-9,80%; 27,40%] p=0,3543	0,93 [0,49; 1,75] p=0,8206
Insomnie erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
Insomnie erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	132/350 (37,7%)	44,16 [31,38; 63,05]	111/356 (31,2%)	45,67 [25,10; NA]	1,34 [0,98; 1,83] p=0,0687	1,21 [0,99; 1,49] p=0,0685	6,50% [-0,50%; 13,50%] p=0,0669	0,90 [0,69; 1,16] p=0,4098
Insomnie erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,7120								
<75 Jahre	93/246 (37,8%)	47,08 [31,34; NA]	78/249 (31,3%)	46,98 [25,10; NA]	1,33 [0,92; 1,93] p=0,1300	1,21 [0,95; 1,54] p=0,1309	6,50% [-1,90%; 14,80%] p=0,1288	0,89 [0,65; 1,21] p=0,4537
≥75 Jahre	39/104 (37,5%)	36,34 [12,06; 63,05]	33/107 (30,8%)	34,56 [11,60; NA]	1,34 [0,76; 2,38] p=0,3089	1,22 [0,83; 1,77] p=0,3094	6,70% [-6,10%; 19,40%] p=0,3069	0,97 [0,60; 1,54] p=0,8838
Insomnie erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5649								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
männlich	59/160 (36,9%)	47,08 [18,00; NA]	49/167 (29,3%)	46,98 [30,72; NA]	1,41 [0,89; 2,23] p=0,1482	1,26 [0,92; 1,72] p=0,1493	7,50% [-2,60%; 17,70%] p=0,1468	1,02 [0,69; 1,49] p=0,9339
weiblich	73/190 (38,4%)	44,16 [29,86; NA]	62/189 (32,8%)	34,56 [11,79; NA]	1,28 [0,84; 1,95] p=0,2542	1,17 [0,89; 1,54] p=0,2549	5,60% [-4,00%; 15,20%] p=0,2527	0,83 [0,58; 1,17] p=0,2833
Insomnie erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,8038								
>60 ml/min	78/200 (39,0%)	47,08 [27,17; 77,60]	67/211 (31,8%)	45,67 [18,00; NA]	1,37 [0,92; 2,06] p=0,1248	1,23 [0,94; 1,60] p=0,1256	7,20% [-2,00%; 16,50%] p=0,1238	0,94 [0,67; 1,31] p=0,7065
≤60 ml/min	54/150 (36,0%)	37,19 [25,13; NA]	44/145 (30,3%)	46,98 [11,83; NA]	1,29 [0,79; 2,10] p=0,3034	1,19 [0,86; 1,64] p=0,3044	5,70% [-5,10%; 16,40%] p=0,3013	0,87 [0,58; 1,30] p=0,4938
Insomnie erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,1296								
normal	115/304 (37,8%)	44,16 [31,34; 63,05]	93/304 (30,6%)	46,98 [25,10; NA]	1,38 [0,99; 1,93] p=0,0602	1,24 [0,99; 1,54] p=0,0612	7,20% [-0,30%; 14,80%] p=0,0593	0,98 [0,74; 1,29] p=0,8681
beeinträchtigt	17/46 (37,0%)	50,50 [8,97; NA]	18/52 (34,6%)	11,30 [3,06; NA]	1,11 [0,48; 2,53] p=0,8102	1,07 [0,63; 1,82] p=0,8091	2,30% [-16,70%; 21,40%] p=0,8094	0,59 [0,30; 1,18] p=0,1383
Insomnie erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9277								
I	28/69 (40,6%)	55,23 [31,34; NA]	21/67 (31,3%)	NA [17,91; NA]	1,50 [0,74; 3,03] p=0,2638	1,29 [0,82; 2,04] p=0,2660	9,20% [-6,80%; 25,30%] p=0,2594	0,91 [0,50; 1,63] p=0,7445
II	53/139 (38,1%)	36,34 [11,99; NA]	56/160 (35,0%)	45,67 [11,17; NA]	1,15 [0,71; 1,83] p=0,5756	1,09 [0,81; 1,47] p=0,5746	3,10% [-7,80%; 14,10%] p=0,5752	0,91 [0,62; 1,34] p=0,6359
III	51/142 (35,9%)	33,87 [24,87; NA]	34/129 (26,4%)	51,05 [11,83; NA]	1,57 [0,93; 2,63] p=0,0909	1,36 [0,95; 1,96] p=0,0944	9,60% [-1,40%; 20,50%] p=0,0873	0,93 [0,60; 1,45] p=0,7623
Insomnie erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,5081								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
IgG	86/207 (41,5%)	37,19 [17,94; 63,05]	70/218 (32,1%)	46,98 [12,06; NA]	1,50 [1,01; 2,23] p=0,0439	1,29 [1,01; 1,66] p=0,0449	9,40% [0,30%; 18,60%] p=0,0430	0,94 [0,68; 1,30] p=0,7234
nicht-IgG	27/82 (32,9%)	38,73 [31,34; NA]	28/83 (33,7%)	34,56 [8,80; NA]	0,96 [0,51; 1,84] p=0,9126	0,98 [0,63; 1,50] p=0,9123	-0,80% [-15,20%; 13,60%] p=0,9123	0,76 [0,45; 1,30] p=0,3211
Insomnie erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,5733								
Hochrisiko	12/53 (22,6%)	40,15 [33,87; NA]	12/45 (26,7%)	30,72 [11,30; NA]	0,81 [0,32; 2,02] p=0,6459	0,85 [0,42; 1,70] p=0,6443	-4,00% [-21,20%; 13,10%] p=0,6454	0,62 [0,27; 1,43] p=0,2639
Standardrisiko	109/261 (41,8%)	36,34 [22,21; 63,05]	82/257 (31,9%)	45,67 [17,35; NA]	1,53 [1,07; 2,19] p=0,0202	1,31 [1,04; 1,65] p=0,0212	9,90% [1,60%; 18,10%] p=0,0194	0,96 [0,72; 1,29] p=0,7999
Insomnie erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2884								
0	26/78 (33,3%)	59,99 [35,65; NA]	32/99 (32,3%)	45,67 [17,74; NA]	1,05 [0,56; 1,97] p=0,8873	1,03 [0,68; 1,58] p=0,8869	1,00% [-12,90%; 15,00%] p=0,8871	0,63 [0,37; 1,09] p=0,0988
1-2	106/272 (39,0%)	38,73 [22,80; 63,05]	79/257 (30,7%)	51,05 [17,35; NA]	1,44 [1,00; 2,06] p=0,0474	1,27 [1,00; 1,61] p=0,0490	8,20% [0,10%; 16,30%] p=0,0461	0,99 [0,74; 1,33] p=0,9552
Insomnie erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,3674								
EMA-Population	97/273 (35,5%)	50,20 [32,72; NA]	84/270 (31,1%)	45,67 [17,35; NA]	1,22 [0,85; 1,75] p=0,2751	1,14 [0,90; 1,45] p=0,2756	4,40% [-3,50%; 12,30%] p=0,2740	0,85 [0,63; 1,14] p=0,2791
Nicht EMA-Population	35/77 (45,5%)	31,34 [12,03; NA]	27/86 (31,4%)	NA [17,91; NA]	1,82 [0,96; 3,45] p=0,0657	1,45 [0,97; 2,15] p=0,0676	14,10% [-0,80%; 28,90%] p=0,0631	1,12 [0,67; 1,87] p=0,6613
Insomnie erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2499								
Europa	105/289 (36,3%)	44,16 [29,86; NA]	88/295 (29,8%)	46,98 [25,10; NA]	1,34 [0,95; 1,90] p=0,0952	1,22 [0,97; 1,54] p=0,0961	6,50% [-1,10%; 14,10%] p=0,0943	0,97 [0,73; 1,30] p=0,8546

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	27/61 (44,3%)	47,08 [12,06; NA]	23/61 (37,7%)	NA [4,07; NA]	1,31 [0,64; 2,71] p=0,4634	1,17 [0,77; 1,80] p=0,4630	6,60% [-10,90%; 24,00%] p=0,4605	0,65 [0,36; 1,18] p=0,1542
Insomnie erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,2592								
weiß	113/297 (38,0%)	38,73 [25,13; 63,05]	94/304 (30,9%)	45,67 [18,00; NA]	1,37 [0,98; 1,92] p=0,0663	1,23 [0,98; 1,54] p=0,0671	7,10% [-0,50%; 14,70%] p=0,0654	0,98 [0,74; 1,30] p=0,8953
andere	19/53 (35,8%)	50,20 [31,34; NA]	17/52 (32,7%)	51,05 [5,58; NA]	1,15 [0,51; 2,58] p=0,7345	1,10 [0,65; 1,86] p=0,7336	3,20% [-15,00%; 21,30%] p=0,7331	0,58 [0,29; 1,16] p=0,1248
Appetitlosigkeit erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
Appetitlosigkeit erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	116/350 (33,1%)	NA [36,01; NA]	93/356 (26,1%)	55,13 [34,59; NA]	1,41 [1,02; 1,96] p=0,0362	1,28 [1,01; 1,61] p=0,0374	7,20% [0,50%; 13,90%] p=0,0359	0,98 [0,74; 1,30] p=0,8955
Appetitlosigkeit erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,0818								
<75 Jahre	73/246 (29,7%)	NA [66,79; NA]	66/249 (26,5%)	55,13 [30,98; NA]	1,17 [0,79; 1,73] p=0,4333	1,12 [0,84; 1,49] p=0,4333	3,20% [-4,70%; 11,10%] p=0,4326	0,83 [0,59; 1,17] p=0,2903
≥75 Jahre	43/104 (41,3%)	18,27 [9,27; 66,00]	27/107 (25,2%)	NA [16,85; NA]	2,09 [1,16; 3,75] p=0,0132	1,64 [1,10; 2,44] p=0,0151	16,10% [3,60%; 28,70%] p=0,0118	1,42 [0,87; 2,31] p=0,1622
Appetitlosigkeit erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3355								
männlich	46/160 (28,7%)	NA [NA; NA]	43/167 (25,7%)	39,88 [27,66; NA]	1,16 [0,71; 1,89] p=0,5427	1,12 [0,78; 1,59] p=0,5424	3,00% [-6,70%; 12,70%] p=0,5422	0,86 [0,56; 1,31] p=0,4816
weiblich	70/190 (36,8%)	66,00 [24,67; NA]	50/189 (26,5%)	NA [30,98; NA]	1,62 [1,05; 2,51] p=0,0300	1,39 [1,03; 1,88] p=0,0316	10,40% [1,10%; 19,70%] p=0,0287	1,11 [0,77; 1,60] p=0,5919
Appetitlosigkeit erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,7070								
>60 ml/min	69/200 (34,5%)	NA [31,34; NA]	56/211 (26,5%)	55,13 [34,59; NA]	1,46 [0,96; 2,22] p=0,0799	1,30 [0,97; 1,75] p=0,0811	8,00% [-0,90%; 16,80%] p=0,0790	1,02 [0,71; 1,46] p=0,9139

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≤60 ml/min	47/150 (31,3%)	NA [25,33; NA]	37/145 (25,5%)	55,79 [17,74; NA]	1,33 [0,80; 2,21] p=0,2693	1,23 [0,85; 1,77] p=0,2706	5,80% [-4,50%; 16,10%] p=0,2670	0,94 [0,60; 1,45] p=0,7636
Appetitlosigkeit erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,8120								
normal	100/304 (32,9%)	NA [36,01; NA]	83/304 (27,3%)	55,13 [30,98; NA]	1,30 [0,92; 1,85] p=0,1331	1,21 [0,94; 1,54] p=0,1341	5,60% [-1,70%; 12,90%] p=0,1321	0,98 [0,73; 1,32] p=0,9199
beeinträchtigt	16/46 (34,8%)	66,00 [18,00; NA]	10/52 (19,2%)	NA [12,19; NA]	2,24 [0,89; 5,61] p=0,0834	1,81 [0,91; 3,58] p=0,0891	15,60% [-1,90%; 33,00%] p=0,0805	1,02 [0,46; 2,28] p=0,9658
Appetitlosigkeit erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0684								
I	23/69 (33,3%)	NA [31,34; NA]	27/67 (40,3%)	17,91 [11,34; NA]	0,74 [0,37; 1,49] p=0,4014	0,83 [0,53; 1,29] p=0,4012	-7,00% [-23,10%; 9,20%] p=0,3987	0,55 [0,31; 0,98] p=0,0428
II	46/139 (33,1%)	66,79 [22,83; NA]	36/160 (22,5%)	55,13 [30,98; NA]	1,70 [1,02; 2,84] p=0,0409	1,47 [1,01; 2,13] p=0,0422	10,60% [0,40%; 20,70%] p=0,0408	1,24 [0,79; 1,94] p=0,3448
III	47/142 (33,1%)	NA [22,64; NA]	30/129 (23,3%)	NA [17,74; NA]	1,63 [0,95; 2,79] p=0,0733	1,42 [0,96; 2,10] p=0,0769	9,80% [-0,80%; 20,50%] p=0,0696	1,06 [0,67; 1,68] p=0,8131
Appetitlosigkeit erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,3205								
IgG	69/207 (33,3%)	NA [25,33; NA]	60/218 (27,5%)	55,79 [30,98; NA]	1,32 [0,87; 1,99] p=0,1934	1,21 [0,91; 1,62] p=0,1939	5,80% [-2,90%; 14,60%] p=0,1926	0,92 [0,64; 1,30] p=0,6234
nicht-IgG	27/82 (32,9%)	NA [17,15; NA]	18/83 (21,7%)	55,13 [39,88; NA]	1,77 [0,88; 3,56] p=0,1061	1,52 [0,91; 2,53] p=0,1102	11,20% [-2,30%; 24,70%] p=0,1025	1,33 [0,72; 2,43] p=0,3592
Appetitlosigkeit erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,1663								
Hochrisiko	15/53 (28,3%)	NA [8,31; NA]	7/45 (15,6%)	NA [27,66; NA]	2,14 [0,79; 5,84] p=0,1338	1,82 [0,81; 4,07] p=0,1447	12,70% [-3,40%; 28,80%] p=0,1207	1,89 [0,77; 4,67] p=0,1680

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Standardrisiko	92/261 (35,2%)	NA [33,41; NA]	69/257 (26,8%)	55,13 [30,98; NA]	1,48 [1,02; 2,16] p=0,0391	1,31 [1,01; 1,70] p=0,0404	8,40% [0,50%; 16,30%] p=0,0380	0,94 [0,69; 1,30] p=0,7262
Appetitlosigkeit erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0572								
0	21/78 (26,9%)	NA [66,79; NA]	32/99 (32,3%)	39,88 [17,05; NA]	0,77 [0,40; 1,48] p=0,4374	0,83 [0,52; 1,32] p=0,4396	-5,40% [-18,90%; 8,10%] p=0,4324	0,58 [0,33; 1,02] p=0,0576
1-2	95/272 (34,9%)	66,00 [24,67; NA]	61/257 (23,7%)	NA [34,59; NA]	1,73 [1,18; 2,52] p=0,0048	1,47 [1,12; 1,93] p=0,0055	11,20% [3,50%; 18,90%] p=0,0043	1,18 [0,85; 1,63] p=0,3314
Appetitlosigkeit erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,2458								
EMA-Population	90/273 (33,0%)	NA [33,41; NA]	66/270 (24,4%)	55,79 [30,98; NA]	1,52 [1,04; 2,21] p=0,0284	1,35 [1,03; 1,77] p=0,0296	8,50% [0,90%; 16,10%] p=0,0274	1,12 [0,81; 1,54] p=0,4995
Nicht EMA-Population	26/77 (33,8%)	66,79 [28,02; NA]	27/86 (31,4%)	39,88 [12,48; NA]	1,11 [0,58; 2,15] p=0,7477	1,08 [0,69; 1,67] p=0,7469	2,40% [-12,00%; 16,80%] p=0,7472	0,67 [0,39; 1,17] p=0,1609
Appetitlosigkeit erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4938								
Europa	91/289 (31,5%)	NA [36,01; NA]	74/295 (25,1%)	55,13 [34,59; NA]	1,37 [0,96; 1,97] p=0,0860	1,25 [0,97; 1,63] p=0,0871	6,40% [-0,90%; 13,70%] p=0,0852	1,03 [0,76; 1,41] p=0,8473
andere	25/61 (41,0%)	66,79 [18,04; NA]	19/61 (31,1%)	30,98 [8,28; NA]	1,53 [0,73; 3,23] p=0,2599	1,32 [0,81; 2,13] p=0,2619	9,80% [-7,10%; 26,80%] p=0,2554	0,79 [0,43; 1,46] p=0,4522
Appetitlosigkeit erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,3464								
weiß	93/297 (31,3%)	NA [41,07; NA]	75/304 (24,7%)	55,79 [34,59; NA]	1,39 [0,97; 1,99] p=0,0699	1,27 [0,98; 1,64] p=0,0709	6,60% [-0,50%; 13,80%] p=0,0691	1,04 [0,76; 1,41] p=0,8206
andere	23/53 (43,4%)	33,41 [11,11; NA]	18/52 (34,6%)	23,56 [5,72; NA]	1,45 [0,66; 3,19] p=0,3588	1,25 [0,77; 2,03] p=0,3597	8,80% [-9,80%; 27,40%] p=0,3543	0,72 [0,38; 1,37] p=0,3131
Obstipation erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
Obstipation erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Gesamt	108/350 (30,9%)	95,08 [52,96; NA]	92/356 (25,8%)	NA [39,88; NA]	1,28 [0,93; 1,77] p=0,1321	1,20 [0,94; 1,52] p=0,1360	5,10% [-1,60%; 11,80%] p=0,1339	0,88 [0,66; 1,18] p=0,3940
Obstipation erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,3141								
<75 Jahre	80/246 (32,5%)	95,08 [52,96; NA]	61/249 (24,5%)	NA [39,88; NA]	1,49 [1,00; 2,20] p=0,0482	1,33 [1,00; 1,76] p=0,0496	8,00% [0,10%; 15,90%] p=0,0472	0,96 [0,68; 1,35] p=0,8164
≥75 Jahre	28/104 (26,9%)	NA [31,21; NA]	31/107 (29,0%)	NA [9,04; NA]	0,90 [0,49; 1,65] p=0,7408	0,93 [0,60; 1,43] p=0,7404	-2,00% [-14,20%; 10,10%] p=0,7401	0,70 [0,42; 1,19] p=0,1864
Obstipation erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9099								
männlich	45/160 (28,1%)	95,08 [49,51; NA]	40/167 (24,0%)	NA [39,88; NA]	1,24 [0,76; 2,04] p=0,3905	1,17 [0,81; 1,69] p=0,3905	4,20% [-5,30%; 13,70%] p=0,3898	0,84 [0,54; 1,30] p=0,4390
weiblich	63/190 (33,2%)	NA [41,69; NA]	52/189 (27,5%)	NA [23,72; NA]	1,31 [0,84; 2,03] p=0,2327	1,21 [0,89; 1,64] p=0,2336	5,60% [-3,60%; 14,90%] p=0,2311	0,90 [0,62; 1,31] p=0,5778
Obstipation erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,5489								
>60 ml/min	58/200 (29,0%)	95,08 [NA; NA]	54/211 (25,6%)	NA [39,88; NA]	1,19 [0,77; 1,83] p=0,4386	1,13 [0,83; 1,55] p=0,4384	3,40% [-5,20%; 12,00%] p=0,4382	0,83 [0,57; 1,22] p=0,3409
≤60 ml/min	50/150 (33,3%)	52,96 [33,74; NA]	38/145 (26,2%)	NA [17,74; NA]	1,41 [0,85; 2,33] p=0,1818	1,27 [0,89; 1,81] p=0,1838	7,10% [-3,30%; 17,50%] p=0,1792	0,96 [0,63; 1,48] p=0,8543
Obstipation erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,4659								
normal	94/304 (30,9%)	95,08 [49,51; NA]	78/304 (25,7%)	NA [39,88; NA]	1,30 [0,91; 1,85] p=0,1500	1,21 [0,93; 1,55] p=0,1510	5,30% [-1,90%; 12,40%] p=0,1490	0,92 [0,68; 1,25] p=0,5963
beeinträchtigt	14/46 (30,4%)	62,23 [22,80; NA]	14/52 (26,9%)	NA [6,31; NA]	1,19 [0,49; 2,86] p=0,7024	1,13 [0,60; 2,11] p=0,7009	3,50% [-14,40%; 21,50%] p=0,7014	0,66 [0,31; 1,40] p=0,2759
Obstipation erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1398								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
I	21/69 (30,4%)	NA [NA; NA]	24/67 (35,8%)	NA [9,10; NA]	0,78 [0,38; 1,60] p=0,5061	0,85 [0,53; 1,37] p=0,5054	-5,40% [-21,20%; 10,40%] p=0,5041	0,62 [0,34; 1,13] p=0,1183
II	43/139 (30,9%)	60,55 [41,69; NA]	37/160 (23,1%)	45,67 [28,22; NA]	1,49 [0,89; 2,49] p=0,1287	1,34 [0,92; 1,95] p=0,1295	7,80% [-2,30%; 17,90%] p=0,1291	1,05 [0,67; 1,66] p=0,8181
III	44/142 (31,0%)	62,23 [33,74; NA]	31/129 (24,0%)	NA [17,74; NA]	1,42 [0,83; 2,43] p=0,2021	1,29 [0,87; 1,91] p=0,2048	7,00% [-3,60%; 17,50%] p=0,1982	0,86 [0,54; 1,38] p=0,5416
Obstipation erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,6060								
IgG	66/207 (31,9%)	95,08 [39,36; NA]	55/218 (25,2%)	NA [28,22; NA]	1,39 [0,91; 2,12] p=0,1291	1,26 [0,93; 1,71] p=0,1301	6,70% [-1,90%; 15,20%] p=0,1283	0,89 [0,61; 1,28] p=0,5174
nicht-IgG	22/82 (26,8%)	NA [41,69; NA]	23/83 (27,7%)	45,67 [17,74; NA]	0,96 [0,48; 1,90] p=0,8991	0,97 [0,59; 1,59] p=0,8988	-0,90% [-14,50%; 12,70%] p=0,8988	0,70 [0,39; 1,28] p=0,2495
Obstipation erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,6948								
Hochrisiko	13/53 (24,5%)	NA [17,05; NA]	10/45 (22,2%)	NA [12,03; NA]	1,14 [0,44; 2,92] p=0,7894	1,10 [0,54; 2,27] p=0,7888	2,30% [-14,50%; 19,10%] p=0,7877	1,07 [0,46; 2,46] p=0,8769
Standardrisiko	83/261 (31,8%)	95,08 [54,05; NA]	67/257 (26,1%)	NA [29,01; NA]	1,32 [0,90; 1,94] p=0,1509	1,22 [0,93; 1,60] p=0,1521	5,70% [-2,10%; 13,50%] p=0,1495	0,84 [0,61; 1,18] p=0,3167
Obstipation erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0748								
0	21/78 (26,9%)	NA [54,05; NA]	33/99 (33,3%)	39,88 [17,74; NA]	0,74 [0,38; 1,41] p=0,3592	0,81 [0,51; 1,28] p=0,3625	-6,40% [-19,90%; 7,10%] p=0,3532	0,56 [0,32; 1,00] p=0,0486
1-2	87/272 (32,0%)	95,08 [39,36; NA]	59/257 (23,0%)	NA [NA; NA]	1,58 [1,07; 2,32] p=0,0204	1,39 [1,05; 1,85] p=0,0217	9,00% [1,50%; 16,60%] p=0,0193	1,03 [0,74; 1,45] p=0,8488
Obstipation erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,4303								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EMA-Population	81/273 (29,7%)	95,08 [47,44; NA]	71/270 (26,3%)	NA [29,01; NA]	1,18 [0,81; 1,72] p=0,3817	1,13 [0,86; 1,48] p=0,3819	3,40% [-4,20%; 10,90%] p=0,3808	0,83 [0,60; 1,15] p=0,2538
Nicht EMA-Population	27/77 (35,1%)	NA [28,02; NA]	21/86 (24,4%)	NA [28,22; NA]	1,67 [0,85; 3,30] p=0,1378	1,44 [0,89; 2,32] p=0,1397	10,60% [-3,40%; 24,60%] p=0,1361	1,04 [0,58; 1,88] p=0,8835
Obstipation erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6922								
Europa	87/289 (30,1%)	95,08 [49,51; NA]	75/295 (25,4%)	NA [39,88; NA]	1,26 [0,88; 1,82] p=0,2070	1,18 [0,91; 1,54] p=0,2076	4,70% [-2,60%; 11,90%] p=0,2062	0,88 [0,64; 1,21] p=0,4310
andere	21/61 (34,4%)	NA [28,02; NA]	17/61 (27,9%)	NA [9,04; NA]	1,36 [0,63; 2,93] p=0,4361	1,24 [0,73; 2,10] p=0,4362	6,60% [-9,80%; 23,00%] p=0,4330	0,89 [0,46; 1,71] p=0,7188
Obstipation erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,1301								
weiß	96/297 (32,3%)	95,08 [45,93; NA]	78/304 (25,7%)	NA [39,88; NA]	1,38 [0,97; 1,97] p=0,0719	1,26 [0,98; 1,62] p=0,0729	6,70% [-0,60%; 13,90%] p=0,0711	0,95 [0,70; 1,28] p=0,7205
andere	12/53 (22,6%)	NA [NA; NA]	14/52 (26,9%)	NA [11,86; NA]	0,79 [0,33; 1,93] p=0,6130	0,84 [0,43; 1,64] p=0,6121	-4,30% [-20,80%; 12,20%] p=0,6111	0,56 [0,26; 1,25] p=0,1579
Diarrhoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
Diarrhoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	104/350 (29,7%)	NA [62,39; NA]	81/356 (22,8%)	NA [NA; NA]	1,44 [1,02; 2,01] p=0,0360	1,30 [1,02; 1,68] p=0,0368	6,90% [0,50%; 13,40%] p=0,0353	0,96 [0,71; 1,30] p=0,8059
Diarrhoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,5469								
<75 Jahre	76/246 (30,9%)	NA [44,22; NA]	55/249 (22,1%)	NA [NA; NA]	1,58 [1,05; 2,36] p=0,0265	1,40 [1,04; 1,89] p=0,0278	8,80% [1,10%; 16,50%] p=0,0257	1,06 [0,75; 1,51] p=0,7347
≥75 Jahre	28/104 (26,9%)	79,01 [36,73; NA]	26/107 (24,3%)	30,29 [19,84; NA]	1,15 [0,62; 2,13] p=0,6631	1,11 [0,70; 1,76] p=0,6625	2,60% [-9,20%; 14,40%] p=0,6623	0,81 [0,47; 1,40] p=0,4470
Diarrhoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3315								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
männlich	47/160 (29,4%)	79,01 [38,51; NA]	31/167 (18,6%)	NA [NA; NA]	1,82 [1,09; 3,06] p=0,0220	1,58 [1,06; 2,36] p=0,0239	10,80% [1,60%; 20,00%] p=0,0212	1,13 [0,71; 1,79] p=0,6101
weiblich	57/190 (30,0%)	NA [62,39; NA]	50/189 (26,5%)	NA [23,59; NA]	1,19 [0,76; 1,86] p=0,4439	1,13 [0,82; 1,56] p=0,4440	3,50% [-5,50%; 12,60%] p=0,4429	0,89 [0,61; 1,31] p=0,5680
Diarrhoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,2908								
>60 ml/min	60/200 (30,0%)	NA [44,22; NA]	44/211 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,63 [1,04; 2,55] p=0,0332	1,44 [1,03; 2,02] p=0,0347	9,10% [0,80%; 17,50%] p=0,0326	1,12 [0,76; 1,67] p=0,5695
≤60 ml/min	44/150 (29,3%)	79,01 [36,40; NA]	37/145 (25,5%)	NA [19,68; NA]	1,21 [0,73; 2,02] p=0,4636	1,15 [0,79; 1,67] p=0,4638	3,80% [-6,40%; 14,00%] p=0,4621	0,80 [0,51; 1,25] p=0,3330
Diarrhoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,6141								
normal	87/304 (28,6%)	NA [62,39; NA]	70/304 (23,0%)	NA [30,29; NA]	1,34 [0,93; 1,93] p=0,1155	1,24 [0,95; 1,63] p=0,1166	5,60% [-1,40%; 12,50%] p=0,1144	0,94 [0,68; 1,30] p=0,7190
beeinträchtigt	17/46 (37,0%)	36,40 [11,17; NA]	11/52 (21,2%)	NA [9,40; NA]	2,19 [0,89; 5,35] p=0,0855	1,75 [0,92; 3,33] p=0,0907	15,80% [-2,00%; 33,60%] p=0,0823	1,26 [0,59; 2,71] p=0,5534
Diarrhoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5758								
I	18/69 (26,1%)	NA [NA; NA]	15/67 (22,4%)	NA [28,09; NA]	1,22 [0,56; 2,69] p=0,6162	1,17 [0,64; 2,12] p=0,6157	3,70% [-10,70%; 18,10%] p=0,6143	0,88 [0,43; 1,77] p=0,7157
II	44/139 (31,7%)	79,01 [36,40; NA]	37/160 (23,1%)	NA [30,29; NA]	1,54 [0,92; 2,57] p=0,0984	1,37 [0,94; 1,99] p=0,0994	8,50% [-1,60%; 18,70%] p=0,0986	1,17 [0,75; 1,82] p=0,4968
III	42/142 (29,6%)	69,32 [44,22; NA]	29/129 (22,5%)	NA [23,29; NA]	1,45 [0,84; 2,51] p=0,1853	1,32 [0,87; 1,98] p=0,1883	7,10% [-3,30%; 17,50%] p=0,1812	0,84 [0,52; 1,37] p=0,4912
Diarrhoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7455								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
IgG	61/207 (29,5%)	NA [38,51; NA]	49/218 (22,5%)	NA [30,29; NA]	1,44 [0,93; 2,23] p=0,1004	1,31 [0,95; 1,81] p=0,1017	7,00% [-1,30%; 15,30%] p=0,0997	0,99 [0,67; 1,45] p=0,9584
nicht-IgG	25/82 (30,5%)	79,01 [29,01; NA]	18/83 (21,7%)	NA [19,84; NA]	1,58 [0,79; 3,20] p=0,1992	1,41 [0,83; 2,37] p=0,2021	8,80% [-4,50%; 22,10%] p=0,1959	1,05 [0,56; 1,95] p=0,8843
Diarrhoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,1904								
Hochrisiko	17/53 (32,1%)	62,39 [6,93; NA]	9/45 (20,0%)	NA [18,23; NA]	1,89 [0,74; 4,79] p=0,1795	1,60 [0,79; 3,24] p=0,1882	12,10% [-5,10%; 29,20%] p=0,1678	1,81 [0,80; 4,07] p=0,1531
Standardrisiko	80/261 (30,7%)	NA [69,32; NA]	58/257 (22,6%)	NA [NA; NA]	1,52 [1,02; 2,25] p=0,0376	1,36 [1,01; 1,82] p=0,0391	8,10% [0,50%; 15,70%] p=0,0365	0,98 [0,69; 1,39] p=0,9168
Diarrhoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2752								
0	14/78 (17,9%)	NA [NA; NA]	19/99 (19,2%)	NA [30,29; NA]	0,92 [0,43; 1,98] p=0,8335	0,94 [0,50; 1,74] p=0,8332	-1,20% [-12,80%; 10,30%] p=0,8325	0,73 [0,37; 1,48] p=0,3869
1-2	90/272 (33,1%)	69,32 [38,47; NA]	62/257 (24,1%)	NA [27,43; NA]	1,55 [1,06; 2,28] p=0,0229	1,37 [1,04; 1,81] p=0,0243	9,00% [1,30%; 16,60%] p=0,0218	1,02 [0,73; 1,42] p=0,8958
Diarrhoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,1214								
EMA-Population	77/273 (28,2%)	NA [44,65; NA]	66/270 (24,4%)	NA [23,59; NA]	1,21 [0,83; 1,78] p=0,3203	1,15 [0,87; 1,53] p=0,3208	3,80% [-3,60%; 11,20%] p=0,3193	0,85 [0,61; 1,19] p=0,3371
Nicht EMA-Population	27/77 (35,1%)	NA [28,32; NA]	15/86 (17,4%)	NA [NA; NA]	2,56 [1,24; 5,29] p=0,0105	2,01 [1,16; 3,49] p=0,0130	17,60% [4,30%; 31,00%] p=0,0096	1,59 [0,83; 3,01] p=0,1586
Diarrhoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9320								
Europa	79/289 (27,3%)	NA [69,32; NA]	64/295 (21,7%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,93; 1,98] p=0,1133	1,26 [0,95; 1,68] p=0,1144	5,60% [-1,30%; 12,60%] p=0,1125	0,97 [0,69; 1,36] p=0,8632

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	25/61 (41,0%)	62,39 [17,22; NA]	17/61 (27,9%)	NA [17,15; NA]	1,80 [0,84; 3,83] p=0,1290	1,47 [0,89; 2,43] p=0,1334	13,10% [-3,60%; 29,80%] p=0,1238	0,97 [0,51; 1,83] p=0,9213
Diarrhoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,6630								
weiß	82/297 (27,6%)	NA [69,32; NA]	68/304 (22,4%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,91; 1,92] p=0,1380	1,23 [0,93; 1,63] p=0,1390	5,20% [-1,70%; 12,20%] p=0,1373	0,95 [0,68; 1,31] p=0,7433
andere	22/53 (41,5%)	41,53 [11,34; NA]	13/52 (25,0%)	NA [17,15; NA]	2,13 [0,93; 4,89] p=0,0741	1,66 [0,94; 2,93] p=0,0807	16,50% [-1,20%; 34,20%] p=0,0681	1,08 [0,53; 2,21] p=0,8375
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	112/350 (32,0%)	95,08 [52,80; NA]	97/356 (27,2%)	NA [24,97; NA]	1,25 [0,91; 1,73] p=0,1752	1,17 [0,93; 1,47] p=0,1748	4,70% [-2,10%; 11,40%] p=0,1736	0,90 [0,68; 1,19] p=0,4414
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,0909								
<75 Jahre	71/246 (28,9%)	95,08 [NA; NA]	70/249 (28,1%)	NA [24,74; NA]	1,04 [0,70; 1,53] p=0,8536	1,03 [0,78; 1,36] p=0,8535	0,70% [-7,20%; 8,70%] p=0,8535	0,81 [0,58; 1,13] p=0,2204
≥75 Jahre	41/104 (39,4%)	30,13 [12,35; 43,99]	27/107 (25,2%)	40,44 [22,27; NA]	1,93 [1,07; 3,47] p=0,0278	1,56 [1,04; 2,34] p=0,0304	14,20% [1,70%; 26,70%] p=0,0259	1,24 [0,76; 2,02] p=0,3997
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3055								
männlich	46/160 (28,7%)	95,08 [43,99; NA]	35/167 (21,0%)	NA [39,88; NA]	1,52 [0,92; 2,52] p=0,1033	1,37 [0,94; 2,01] p=0,1052	7,80% [-1,60%; 17,10%] p=0,1021	1,09 [0,70; 1,71] p=0,6935
weiblich	66/190 (34,7%)	72,05 [30,13; NA]	62/189 (32,8%)	25,10 [16,56; NA]	1,09 [0,71; 1,67] p=0,6912	1,06 [0,80; 1,40] p=0,6909	1,90% [-7,60%; 11,50%] p=0,6907	0,81 [0,56; 1,15] p=0,2292
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,4131								
>60 ml/min	67/200 (33,5%)	95,08 [30,72; NA]	65/211 (30,8%)	34,23 [18,43; NA]	1,13 [0,75; 1,71] p=0,5592	1,09 [0,82; 1,44] p=0,5588	2,70% [-6,30%; 11,70%] p=0,5588	0,84 [0,59; 1,20] p=0,3366

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≤60 ml/min	45/150 (30,0%)	NA [39,39; NA]	32/145 (22,1%)	NA [40,44; NA]	1,51 [0,90; 2,56] p=0,1216	1,36 [0,92; 2,01] p=0,1243	7,90% [-2,00%; 17,90%] p=0,1189	1,06 [0,67; 1,68] p=0,7988
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,9012								
normal	94/304 (30,9%)	95,08 [52,80; NA]	81/304 (26,6%)	NA [34,23; NA]	1,23 [0,87; 1,75] p=0,2446	1,16 [0,90; 1,49] p=0,2452	4,30% [-2,90%; 11,50%] p=0,2437	0,92 [0,68; 1,25] p=0,6002
beeinträchtigt	18/46 (39,1%)	38,31 [8,54; NA]	16/52 (30,8%)	16,56 [12,19; NA]	1,45 [0,63; 3,33] p=0,3879	1,27 [0,74; 2,19] p=0,3866	8,40% [-10,50%; 27,20%] p=0,3853	0,88 [0,44; 1,75] p=0,7185
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6299								
I	22/69 (31,9%)	NA [30,13; NA]	18/67 (26,9%)	NA [25,10; NA]	1,27 [0,61; 2,67] p=0,5223	1,19 [0,70; 2,00] p=0,5221	5,00% [-10,30%; 20,30%] p=0,5198	0,98 [0,52; 1,84] p=0,9510
II	43/139 (30,9%)	NA [33,05; NA]	43/160 (26,9%)	39,88 [18,43; NA]	1,22 [0,74; 2,01] p=0,4399	1,15 [0,81; 1,64] p=0,4391	4,10% [-6,20%; 14,40%] p=0,4400	1,02 [0,66; 1,57] p=0,9305
III	47/142 (33,1%)	95,08 [28,35; NA]	36/129 (27,9%)	40,44 [11,83; NA]	1,28 [0,76; 2,15] p=0,3553	1,19 [0,82; 1,71] p=0,3566	5,20% [-5,80%; 16,10%] p=0,3526	0,76 [0,49; 1,18] p=0,2211
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7086								
IgG	74/207 (35,7%)	67,25 [31,57; NA]	65/218 (29,8%)	34,23 [18,00; NA]	1,31 [0,87; 1,97] p=0,1931	1,20 [0,91; 1,58] p=0,1936	5,90% [-3,00%; 14,80%] p=0,1922	0,85 [0,60; 1,20] p=0,3462
nicht-IgG	24/82 (29,3%)	NA [23,75; NA]	26/83 (31,3%)	39,88 [12,75; NA]	0,91 [0,47; 1,76] p=0,7744	0,93 [0,59; 1,49] p=0,7739	-2,10% [-16,10%; 12,00%] p=0,7737	0,79 [0,45; 1,39] p=0,4110
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,4743								
Hochrisiko	15/53 (28,3%)	72,05 [12,26; NA]	11/45 (24,4%)	24,97 [18,23; NA]	1,22 [0,49; 3,02] p=0,6681	1,16 [0,59; 2,26] p=0,6677	3,90% [-13,60%; 21,30%] p=0,6649	1,12 [0,51; 2,46] p=0,7771

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Standardrisiko	85/261 (32,6%)	95,08 [67,25; NA]	70/257 (27,2%)	NA [34,23; NA]	1,29 [0,89; 1,88] p=0,1858	1,20 [0,92; 1,56] p=0,1868	5,30% [-2,50%; 13,20%] p=0,1844	0,90 [0,65; 1,24] p=0,5287
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2111								
0	16/78 (20,5%)	NA [NA; NA]	24/99 (24,2%)	39,88 [25,10; NA]	0,81 [0,39; 1,65] p=0,5570	0,85 [0,48; 1,48] p=0,5578	-3,70% [-16,00%; 8,60%] p=0,5527	0,53 [0,28; 1,01] p=0,0533
1-2	96/272 (35,3%)	72,05 [27,70; NA]	73/257 (28,4%)	NA [23,75; NA]	1,38 [0,95; 1,99] p=0,0897	1,24 [0,97; 1,60] p=0,0914	6,90% [-1,00%; 14,80%] p=0,0880	1,00 [0,74; 1,37] p=0,9825
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,1259								
EMA-Population	88/273 (32,2%)	95,08 [38,31; NA]	66/270 (24,4%)	NA [34,23; NA]	1,47 [1,01; 2,14] p=0,0443	1,32 [1,00; 1,73] p=0,0456	7,80% [0,20%; 15,30%] p=0,0432	1,04 [0,75; 1,44] p=0,8119
Nicht EMA-Population	24/77 (31,2%)	NA [30,72; NA]	31/86 (36,0%)	24,74 [16,56; NA]	0,80 [0,42; 1,54] p=0,5121	0,86 [0,56; 1,34] p=0,5126	-4,90% [-19,40%; 9,60%] p=0,5094	0,65 [0,38; 1,12] p=0,1226
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8980								
Europa	94/289 (32,5%)	95,08 [31,57; NA]	84/295 (28,5%)	39,88 [23,75; NA]	1,21 [0,85; 1,72] p=0,2880	1,14 [0,89; 1,46] p=0,2883	4,10% [-3,40%; 11,50%] p=0,2873	0,91 [0,68; 1,23] p=0,5529
andere	18/61 (29,5%)	NA [39,39; NA]	13/61 (21,3%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,68; 3,52] p=0,3004	1,39 [0,75; 2,57] p=0,3027	8,20% [-7,20%; 23,60%] p=0,2963	1,00 [0,48; 2,08] p=0,9904
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,2756								
weiß	100/297 (33,7%)	95,08 [31,57; NA]	84/304 (27,6%)	40,44 [24,74; NA]	1,33 [0,94; 1,88] p=0,1086	1,22 [0,96; 1,55] p=0,1095	6,00% [-1,30%; 13,40%] p=0,1078	0,97 [0,72; 1,31] p=0,8591
andere	12/53 (22,6%)	NA [72,05; NA]	13/52 (25,0%)	NA [11,20; NA]	0,88 [0,36; 2,16] p=0,7777	0,91 [0,46; 1,80] p=0,7768	-2,40% [-18,70%; 13,90%] p=0,7766	0,66 [0,29; 1,46] p=0,2998

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

Tabelle 4-218 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verbesserung*, Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung \geq MCID 10								
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	223/350 (63,7%)	5,82 [5,55; 6,96]	189/356 (53,1%)	6,31 [5,78; 8,54]	1,55 [1,15; 2,10] p=0,0041	1,20 [1,06; 1,36] p=0,0046	10,60% [3,30%; 17,80%] p=0,0041	1,08 [0,88; 1,33] p=0,4414
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,2753								
<75 Jahre	169/246 (68,7%)	5,65 [3,55; 6,28]	139/249 (55,8%)	6,24 [5,72; 8,57]	1,74 [1,20; 2,51] p=0,0032	1,23 [1,07; 1,41] p=0,0034	12,90% [4,40%; 21,30%] p=0,0029	1,17 [0,93; 1,47] p=0,1922
\geq 75 Jahre	54/104 (51,9%)	8,51 [5,58; 17,02]	50/107 (46,7%)	6,57 [5,58; 11,34]	1,23 [0,72; 2,11] p=0,4516	1,11 [0,84; 1,46] p=0,4510	5,20% [-8,30%; 18,70%] p=0,4499	0,88 [0,59; 1,31] p=0,5210
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4720								
männlich	97/160 (60,6%)	5,82 [3,42; 7,10]	81/167 (48,5%)	8,51 [5,82; 11,27]	1,64 [1,05; 2,54] p=0,0280	1,25 [1,02; 1,53] p=0,0288	12,10% [1,40%; 22,80%] p=0,0266	1,17 [0,87; 1,59] p=0,3010
weiblich	126/190 (66,3%)	5,82 [5,55; 8,41]	108/189 (57,1%)	5,78 [5,58; 6,57]	1,48 [0,97; 2,24] p=0,0665	1,16 [0,99; 1,36] p=0,0677	9,20% [-0,60%; 18,90%] p=0,0650	1,00 [0,77; 1,30] p=0,9876
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,1866								
>60 ml/min	135/200 (67,5%)	5,58 [3,55; 6,34]	115/211 (54,5%)	6,34 [5,72; 9,10]	1,73 [1,16; 2,59] p=0,0070	1,24 [1,06; 1,45] p=0,0073	13,00% [3,70%; 22,30%] p=0,0064	1,22 [0,94; 1,57] p=0,1287
\leq 60 ml/min	88/150 (58,7%)	6,80 [5,58; 9,23]	74/145 (51,0%)	6,24 [5,62; 8,54]	1,36 [0,86; 2,16] p=0,1886	1,15 [0,93; 1,42] p=0,1901	7,60% [-3,70%; 19,00%] p=0,1866	0,91 [0,66; 1,25] p=0,5584
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,1274								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
normal	190/304 (62,5%)	5,85 [5,55; 6,96]	168/304 (55,3%)	6,14 [5,65; 8,54]	1,35 [0,98; 1,87] p=0,0700	1,13 [0,99; 1,29] p=0,0707	7,20% [-0,60%; 15,00%] p=0,0690	1,02 [0,82; 1,26] p=0,8571
beeinträchtigt	33/46 (71,7%)	5,75 [2,86; 8,41]	21/52 (40,4%)	6,50 [5,78; 11,76]	3,75 [1,60; 8,75] p=0,0019	1,78 [1,22; 2,59] p=0,0028	31,40% [12,70%; 50,00%] p=0,0010	1,64 [0,94; 2,85] p=0,0842
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5117								
I	42/69 (60,9%)	6,24 [3,55; 11,17]	34/67 (50,7%)	9,96 [5,62; 36,27]	1,51 [0,76; 2,98] p=0,2363	1,20 [0,89; 1,62] p=0,2384	10,10% [-6,50%; 26,70%] p=0,2323	1,21 [0,76; 1,93] p=0,4126
II	86/139 (61,9%)	5,98 [3,78; 8,38]	91/160 (56,9%)	5,82 [5,62; 6,96]	1,23 [0,77; 1,96] p=0,3815	1,09 [0,90; 1,31] p=0,3794	5,00% [-6,10%; 16,10%] p=0,3794	0,90 [0,66; 1,23] p=0,5162
III	95/142 (66,9%)	5,75 [3,09; 7,10]	64/129 (49,6%)	6,96 [5,58; 11,34]	2,05 [1,26; 3,35] p=0,0040	1,35 [1,09; 1,66] p=0,0050	17,30% [5,70%; 28,90%] p=0,0035	1,21 [0,87; 1,67] p=0,2523
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,8969								
IgG	136/207 (65,7%)	5,82 [5,52; 7,00]	115/218 (52,8%)	6,24 [5,62; 8,57]	1,72 [1,16; 2,54] p=0,0067	1,25 [1,06; 1,46] p=0,0070	12,90% [3,70%; 22,20%] p=0,0061	1,13 [0,87; 1,45] p=0,3607
nicht-IgG	49/82 (59,8%)	6,24 [3,42; 11,11]	42/83 (50,6%)	9,00 [5,78; 11,79]	1,45 [0,78; 2,69] p=0,2386	1,18 [0,90; 1,56] p=0,2394	9,20% [-6,00%; 24,30%] p=0,2351	1,10 [0,72; 1,67] p=0,6628
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,6545								
Hochrisiko	28/53 (52,8%)	4,22 [2,86; 9,07]	24/45 (53,3%)	6,96 [3,09; 11,14]	0,98 [0,44; 2,17] p=0,9605	0,99 [0,68; 1,44] p=0,9603	-0,50% [-20,30%; 19,30%] p=0,9603	1,18 [0,68; 2,07] p=0,5583
Standardrisiko	173/261 (66,3%)	6,34 [5,58; 8,35]	139/257 (54,1%)	5,88 [5,62; 8,35]	1,67 [1,17; 2,38] p=0,0046	1,23 [1,06; 1,41] p=0,0050	12,20% [3,80%; 20,60%] p=0,0043	1,00 [0,80; 1,26] p=0,9691
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9640								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
0	40/78 (51,3%)	8,41 [3,35; 22,60]	46/99 (46,5%)	9,96 [6,93; 17,54]	1,21 [0,67; 2,20] p=0,5255	1,10 [0,82; 1,49] p=0,5227	4,80% [-10,00%; 19,60%] p=0,5240	1,07 [0,69; 1,65] p=0,7638
1-2	183/272 (67,3%)	5,82 [5,55; 6,80]	143/257 (55,6%)	5,78 [5,58; 6,57]	1,64 [1,15; 2,33] p=0,0060	1,21 [1,05; 1,39] p=0,0066	11,60% [3,40%; 19,90%] p=0,0057	1,03 [0,83; 1,29] p=0,7630
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,0690								
EMA-Population	168/273 (61,5%)	6,24 [5,58; 7,10]	145/270 (53,7%)	5,91 [5,62; 7,16]	1,38 [0,98; 1,94] p=0,0649	1,15 [0,99; 1,32] p=0,0659	7,80% [-0,50%; 16,10%] p=0,0639	0,97 [0,78; 1,22] p=0,8229
Nicht EMA-Population	55/77 (71,4%)	5,55 [2,99; 7,06]	44/86 (51,2%)	11,14 [5,78; 18,30]	2,39 [1,25; 4,57] p=0,0084	1,40 [1,09; 1,79] p=0,0089	20,30% [5,70%; 34,90%] p=0,0065	1,46 [0,97; 2,19] p=0,0681
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2439								
Europa	181/289 (62,6%)	6,24 [5,58; 7,00]	161/295 (54,6%)	6,24 [5,72; 8,35]	1,40 [1,00; 1,94] p=0,0484	1,15 [1,00; 1,32] p=0,0489	8,10% [0,10%; 16,00%] p=0,0474	1,02 [0,82; 1,26] p=0,8813
andere	42/61 (68,9%)	5,55 [2,96; 8,38]	28/61 (45,9%)	11,11 [5,65; 18,92]	2,60 [1,24; 5,46] p=0,0107	1,50 [1,09; 2,07] p=0,0131	23,00% [5,90%; 40,00%] p=0,0084	1,45 [0,89; 2,37] p=0,1328
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,4311								
weiß	187/297 (63,0%)	6,24 [5,58; 7,06]	163/304 (53,6%)	6,31 [5,78; 8,54]	1,47 [1,06; 2,04] p=0,0203	1,17 [1,02; 1,35] p=0,0207	9,30% [1,50%; 17,20%] p=0,0196	1,04 [0,84; 1,29] p=0,7264
andere	36/53 (67,9%)	4,30 [2,89; 7,10]	26/52 (50,0%)	6,31 [5,58; 12,88]	2,12 [0,96; 4,68] p=0,0631	1,36 [0,98; 1,89] p=0,0678	17,90% [-0,60%; 36,40%] p=0,0577	1,38 [0,82; 2,31] p=0,2233
Physische Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10								
Physische Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	207/350 (59,1%)	5,72 [5,55; 6,34]	170/356 (47,8%)	6,96 [5,91; 9,10]	1,57 [1,17; 2,12] p=0,0027	1,24 [1,07; 1,42] p=0,0029	11,30% [3,90%; 18,60%] p=0,0026	1,18 [0,95; 1,45] p=0,1315

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Physische Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,6520								
<75 Jahre	158/246 (64,2%)	5,58 [3,42; 5,82]	126/249 (50,6%)	6,34 [5,78; 8,57]	1,75 [1,22; 2,51] p=0,0022	1,27 [1,09; 1,48] p=0,0024	13,60% [5,00%; 22,30%] p=0,0020	1,26 [0,99; 1,61] p=0,0565
\geq 75 Jahre	49/104 (47,1%)	9,40 [5,68; 17,22]	44/107 (41,1%)	9,04 [6,01; 19,68]	1,28 [0,74; 2,20] p=0,3818	1,15 [0,84; 1,55] p=0,3815	6,00% [-7,40%; 19,40%] p=0,3798	1,11 [0,73; 1,67] p=0,6259
Physische Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7908								
männlich	87/160 (54,4%)	6,28 [5,58; 9,17]	73/167 (43,7%)	9,10 [6,34; 18,17]	1,53 [0,99; 2,37] p=0,0542	1,24 [0,99; 1,55] p=0,0551	10,70% [-0,10%; 21,40%] p=0,0525	1,27 [0,93; 1,75] p=0,1372
weiblich	120/190 (63,2%)	5,58 [3,35; 6,08]	97/189 (51,3%)	6,24 [5,62; 8,54]	1,63 [1,08; 2,45] p=0,0200	1,23 [1,03; 1,47] p=0,0210	11,80% [1,90%; 21,70%] p=0,0190	1,20 [0,91; 1,58] p=0,1908
Physische Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,2561								
>60 ml/min	127/200 (63,5%)	5,65 [3,55; 6,28]	102/211 (48,3%)	6,93 [5,88; 9,72]	1,86 [1,25; 2,76] p=0,0020	1,31 [1,10; 1,56] p=0,0022	15,20% [5,70%; 24,60%] p=0,0017	1,35 [1,03; 1,77] p=0,0273
\leq 60 ml/min	80/150 (53,3%)	5,85 [3,42; 9,36]	68/145 (46,9%)	7,16 [5,55; 12,03]	1,29 [0,82; 2,04] p=0,2698	1,14 [0,91; 1,43] p=0,2708	6,40% [-5,00%; 17,80%] p=0,2680	1,06 [0,76; 1,47] p=0,7366
Physische Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,9682								
normal	181/304 (59,5%)	5,68 [5,52; 6,60]	150/304 (49,3%)	6,96 [5,85; 9,10]	1,51 [1,10; 2,08] p=0,0117	1,21 [1,04; 1,40] p=0,0122	10,20% [2,30%; 18,10%] p=0,0112	1,23 [0,98; 1,53] p=0,0678
beeinträchtigt	26/46 (56,5%)	5,80 [2,92; 9,59]	20/52 (38,5%)	6,93 [2,89; NA]	2,08 [0,93; 4,66] p=0,0753	1,47 [0,96; 2,25] p=0,0773	18,10% [-1,40%; 37,60%] p=0,0694	1,27 [0,70; 2,31] p=0,4277
Physische Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0389								
I	46/69 (66,7%)	5,68 [3,55; 11,76]	24/67 (35,8%)	36,27 [8,57; NA]	3,58 [1,77; 7,27] p=0,0003	1,86 [1,30; 2,67] p=0,0008	30,80% [14,90%; 46,80%] p=0,0002	2,02 [1,21; 3,35] p=0,0068

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
II	74/139 (53,2%)	5,75 [5,55; 9,96]	84/160 (52,5%)	6,34 [5,78; 8,57]	1,03 [0,65; 1,62] p=0,8988	1,01 [0,82; 1,26] p=0,8986	0,70% [-10,60%; 12,10%] p=0,8986	1,00 [0,73; 1,38] p=0,9748
III	87/142 (61,3%)	5,62 [3,06; 6,96]	62/129 (48,1%)	6,24 [3,94; 8,57]	1,71 [1,05; 2,77] p=0,0294	1,27 [1,02; 1,59] p=0,0321	13,20% [1,40%; 25,00%] p=0,0279	1,13 [0,81; 1,58] p=0,4602
Physische Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,5863								
IgG	121/207 (58,5%)	5,85 [5,58; 9,00]	100/218 (45,9%)	8,54 [6,24; 11,53]	1,66 [1,13; 2,44] p=0,0095	1,27 [1,06; 1,53] p=0,0100	12,60% [3,20%; 22,00%] p=0,0089	1,23 [0,93; 1,61] p=0,1418
nicht-IgG	47/82 (57,3%)	5,72 [3,42; 9,96]	36/83 (43,4%)	8,57 [5,85; NA]	1,75 [0,95; 3,25] p=0,0742	1,32 [0,97; 1,80] p=0,0768	13,90% [-1,20%; 29,10%] p=0,0705	1,42 [0,91; 2,21] p=0,1192
Physische Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,2134								
Hochrisiko	32/53 (60,4%)	3,38 [2,83; 5,75]	23/45 (51,1%)	6,24 [3,09; 11,53]	1,46 [0,65; 3,25] p=0,3594	1,18 [0,82; 1,69] p=0,3636	9,30% [-10,40%; 28,90%] p=0,3557	1,66 [0,96; 2,87] p=0,0690
Standardrisiko	157/261 (60,2%)	5,88 [5,58; 8,57]	125/257 (48,6%)	6,34 [5,82; 9,10]	1,59 [1,13; 2,26] p=0,0086	1,24 [1,05; 1,45] p=0,0092	11,50% [3,00%; 20,00%] p=0,0081	1,10 [0,87; 1,40] p=0,4270
Physische Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3647								
0	38/78 (48,7%)	11,17 [5,58; 43,76]	35/99 (35,4%)	NA [8,57; NA]	1,74 [0,95; 3,18] p=0,0738	1,38 [0,97; 1,96] p=0,0729	13,40% [-1,20%; 27,90%] p=0,0718	1,42 [0,89; 2,27] p=0,1404
1-2	169/272 (62,1%)	5,65 [3,48; 6,24]	135/257 (52,5%)	6,01 [5,65; 6,96]	1,48 [1,05; 2,10] p=0,0257	1,18 [1,02; 1,37] p=0,0269	9,60% [1,20%; 18,00%] p=0,0250	1,13 [0,90; 1,42] p=0,3080
Physische Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,7709								
EMA-Population	159/273 (58,2%)	5,65 [3,48; 6,24]	131/270 (48,5%)	6,50 [5,82; 8,57]	1,48 [1,05; 2,08] p=0,0233	1,20 [1,02; 1,41] p=0,0241	9,70% [1,40%; 18,10%] p=0,0225	1,21 [0,95; 1,53] p=0,1134

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA-Population	48/77 (62,3%)	6,96 [5,52; 11,89]	39/86 (45,3%)	11,07 [5,78; NA]	2,00 [1,07; 3,73] p=0,0305	1,38 [1,03; 1,84] p=0,0314	17,00% [1,90%; 32,10%] p=0,0274	1,27 [0,82; 1,95] p=0,2843
Physische Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2322								
Europa	170/289 (58,8%)	5,75 [5,49; 6,34]	149/295 (50,5%)	6,74 [5,85; 8,54]	1,40 [1,01; 1,94] p=0,0438	1,17 [1,00; 1,35] p=0,0443	8,30% [0,30%; 16,40%] p=0,0428	1,16 [0,92; 1,45] p=0,2092
andere	37/61 (60,7%)	5,62 [3,06; 11,17]	21/61 (34,4%)	NA [5,62; NA]	2,94 [1,41; 6,13] p=0,0039	1,76 [1,18; 2,63] p=0,0056	26,20% [9,10%; 43,30%] p=0,0026	1,71 [0,99; 2,94] p=0,0551
Physische Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,3378								
weiß	174/297 (58,6%)	5,75 [5,55; 6,96]	150/304 (49,3%)	6,93 [5,85; 8,57]	1,45 [1,05; 2,00] p=0,0231	1,19 [1,02; 1,38] p=0,0236	9,20% [1,30%; 17,20%] p=0,0224	1,18 [0,94; 1,47] p=0,1536
andere	33/53 (62,3%)	5,62 [2,89; 11,07]	20/52 (38,5%)	16,23 [3,09; NA]	2,64 [1,20; 5,80] p=0,0152	1,62 [1,08; 2,42] p=0,0190	23,80% [5,20%; 42,40%] p=0,0120	1,59 [0,90; 2,80] p=0,1119
Rollenfunktion erste Verbesserung \geq MCID 10								
Rollenfunktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	193/350 (55,1%)	5,82 [3,55; 8,35]	169/356 (47,5%)	8,31 [5,98; 11,37]	1,35 [1,01; 1,82] p=0,0451	1,16 [1,00; 1,34] p=0,0447	7,60% [0,20%; 14,90%] p=0,0435	1,08 [0,87; 1,34] p=0,4712
Rollenfunktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,2957								
<75 Jahre	138/246 (56,1%)	5,82 [3,35; 8,41]	125/249 (50,2%)	6,90 [5,72; 11,27]	1,27 [0,89; 1,80] p=0,1891	1,12 [0,95; 1,32] p=0,1895	5,90% [-2,90%; 14,70%] p=0,1879	1,03 [0,81; 1,33] p=0,7954
\geq 75 Jahre	55/104 (52,9%)	6,34 [3,09; 11,07]	44/107 (41,1%)	11,34 [6,28; 17,38]	1,61 [0,93; 2,77] p=0,0877	1,29 [0,96; 1,72] p=0,0895	11,80% [-1,60%; 25,10%] p=0,0848	1,36 [0,91; 2,03] p=0,1403
Rollenfunktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5428								
männlich	80/160 (50,0%)	6,44 [3,06; 11,11]	68/167 (40,7%)	11,53 [5,82; NA]	1,46 [0,94; 2,25] p=0,0924	1,23 [0,97; 1,56] p=0,0933	9,30% [-1,50%; 20,00%] p=0,0906	1,21 [0,87; 1,69] p=0,2612

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
weiblich	113/190 (59,5%)	5,75 [3,19; 8,35]	101/189 (53,4%)	6,50 [5,58; 11,11]	1,28 [0,85; 1,92] p=0,2367	1,11 [0,93; 1,33] p=0,2373	6,00% [-3,90%; 16,00%] p=0,2353	1,03 [0,79; 1,36] p=0,8072
Rollenfunktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,0640								
>60 ml/min	115/200 (57,5%)	5,75 [3,09; 8,31]	96/211 (45,5%)	11,37 [6,74; 17,51]	1,62 [1,10; 2,39] p=0,0151	1,26 [1,04; 1,53] p=0,0156	12,00% [2,40%; 21,60%] p=0,0142	1,31 [0,99; 1,73] p=0,0597
≤60 ml/min	78/150 (52,0%)	6,44 [3,32; 9,00]	73/145 (50,3%)	5,82 [3,22; 9,00]	1,07 [0,68; 1,69] p=0,7765	1,03 [0,83; 1,29] p=0,7763	1,70% [-9,80%; 13,10%] p=0,7761	0,88 [0,63; 1,22] p=0,4262
Rollenfunktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,8807								
normal	169/304 (55,6%)	5,85 [3,55; 8,48]	150/304 (49,3%)	8,31 [5,88; 11,37]	1,28 [0,93; 1,77] p=0,1231	1,13 [0,97; 1,31] p=0,1238	6,30% [-1,70%; 14,20%] p=0,1221	1,10 [0,88; 1,38] p=0,3953
beeinträchtigt	24/46 (52,2%)	5,57 [2,92; 9,72]	19/52 (36,5%)	6,93 [3,15; NA]	1,90 [0,84; 4,25] p=0,1215	1,43 [0,91; 2,25] p=0,1229	15,60% [-3,80%; 35,10%] p=0,1158	1,19 [0,64; 2,22] p=0,5836
Rollenfunktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5073								
I	41/69 (59,4%)	8,28 [2,99; 27,27]	30/67 (44,8%)	23,66 [5,72; NA]	1,81 [0,92; 3,57] p=0,0886	1,33 [0,95; 1,84] p=0,0926	14,60% [-2,00%; 31,30%] p=0,0841	1,24 [0,76; 2,02] p=0,3870
II	71/139 (51,1%)	5,52 [3,06; 8,77]	75/160 (46,9%)	8,57 [5,82; 12,29]	1,18 [0,75; 1,86] p=0,4690	1,09 [0,86; 1,37] p=0,4675	4,20% [-7,10%; 15,60%] p=0,4679	1,16 [0,83; 1,62] p=0,3838
III	81/142 (57,0%)	5,82 [3,12; 8,41]	64/129 (49,6%)	6,24 [5,58; 9,10]	1,35 [0,83; 2,18] p=0,2215	1,15 [0,92; 1,44] p=0,2241	7,40% [-4,40%; 19,30%] p=0,2196	0,96 [0,69; 1,35] p=0,8370
Rollenfunktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,8479								
IgG	118/207 (57,0%)	5,82 [3,12; 8,54]	101/218 (46,3%)	9,04 [6,14; 12,22]	1,54 [1,05; 2,25] p=0,0279	1,23 [1,02; 1,48] p=0,0285	10,70% [1,20%; 20,10%] p=0,0268	1,17 [0,89; 1,54] p=0,2655

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
nicht-IgG	43/82 (52,4%)	6,96 [3,09; 11,83]	37/83 (44,6%)	11,37 [6,28; 23,66]	1,37 [0,74; 2,53] p=0,3139	1,18 [0,86; 1,61] p=0,3142	7,90% [-7,30%; 23,10%] p=0,3109	1,23 [0,78; 1,92] p=0,3737
Rollenfunktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,2979								
Hochrisiko	29/53 (54,7%)	3,09 [2,83; 5,85]	23/45 (51,1%)	6,24 [3,35; 9,10]	1,16 [0,52; 2,56] p=0,7229	1,07 [0,73; 1,56] p=0,7226	3,60% [-16,20%; 23,40%] p=0,7214	1,38 [0,78; 2,42] p=0,2664
Standardrisiko	143/261 (54,8%)	7,00 [5,62; 9,00]	125/257 (48,6%)	8,31 [5,75; 11,79]	1,28 [0,91; 1,81] p=0,1617	1,13 [0,95; 1,33] p=0,1625	6,20% [-2,40%; 14,70%] p=0,1605	0,97 [0,76; 1,25] p=0,8391
Rollenfunktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2035								
0	30/78 (38,5%)	NA [8,35; NA]	27/99 (27,3%)	NA [23,66; NA]	1,67 [0,88; 3,15] p=0,1148	1,41 [0,92; 2,16] p=0,1145	11,20% [-2,70%; 25,10%] p=0,1149	1,43 [0,84; 2,43] p=0,1845
1-2	163/272 (59,9%)	5,55 [3,06; 6,28]	142/257 (55,3%)	5,78 [3,58; 6,50]	1,21 [0,86; 1,71] p=0,2774	1,08 [0,94; 1,26] p=0,2783	4,70% [-3,70%; 13,10%] p=0,2766	0,98 [0,78; 1,23] p=0,8524
Rollenfunktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,6882								
EMA-Population	157/273 (57,5%)	5,58 [3,19; 6,34]	134/270 (49,6%)	6,50 [5,62; 9,10]	1,37 [0,98; 1,93] p=0,0659	1,16 [0,99; 1,36] p=0,0669	7,90% [-0,50%; 16,20%] p=0,0648	1,14 [0,90; 1,44] p=0,2893
Nicht EMA-Population	36/77 (46,8%)	16,82 [3,09; NA]	35/86 (40,7%)	18,17 [6,74; NA]	1,28 [0,69; 2,38] p=0,4377	1,15 [0,81; 1,63] p=0,4362	6,10% [-9,20%; 21,30%] p=0,4358	1,01 [0,63; 1,63] p=0,9586
Rollenfunktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8012								
Europa	161/289 (55,7%)	5,75 [3,19; 6,96]	146/295 (49,5%)	6,96 [5,82; 11,20]	1,28 [0,93; 1,78] p=0,1328	1,13 [0,96; 1,31] p=0,1332	6,20% [-1,90%; 14,30%] p=0,1317	1,11 [0,88; 1,39] p=0,3926
andere	32/61 (52,5%)	8,41 [3,09; NA]	23/61 (37,7%)	16,23 [5,65; NA]	1,82 [0,89; 3,75] p=0,1029	1,39 [0,93; 2,08] p=0,1068	14,80% [-2,70%; 32,20%] p=0,0977	1,22 [0,70; 2,10] p=0,4814
Rollenfunktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,7408								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
weiß	166/297 (55,9%)	5,75 [3,19; 7,00]	148/304 (48,7%)	8,31 [5,88; 11,34]	1,34 [0,97; 1,84] p=0,0772	1,15 [0,98; 1,34] p=0,0777	7,20% [-0,80%; 15,20%] p=0,0761	1,13 [0,90; 1,42] p=0,2815
andere	27/53 (50,9%)	8,35 [2,96; NA]	21/52 (40,4%)	16,23 [5,58; NA]	1,53 [0,71; 3,32] p=0,2798	1,26 [0,83; 1,93] p=0,2817	10,60% [-8,40%; 29,50%] p=0,2747	1,06 [0,59; 1,91] p=0,8427
Emotionale Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10								
Emotionale Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	174/350 (49,7%)	9,00 [5,82; 12,45]	170/356 (47,8%)	8,48 [6,31; 9,96]	1,08 [0,80; 1,45] p=0,6057	1,04 [0,89; 1,21] p=0,6069	1,90% [-5,40%; 9,30%] p=0,6063	0,89 [0,71; 1,11] p=0,2919
Emotionale Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,3666								
<75 Jahre	133/246 (54,1%)	6,96 [5,62; 11,07]	125/249 (50,2%)	8,44 [6,24; 9,96]	1,17 [0,82; 1,66] p=0,3900	1,08 [0,91; 1,27] p=0,3899	3,90% [-4,90%; 12,70%] p=0,3891	0,93 [0,72; 1,20] p=0,5851
\geq 75 Jahre	41/104 (39,4%)	25,23 [6,34; NA]	45/107 (42,1%)	8,54 [5,62; 19,09]	0,90 [0,52; 1,55] p=0,6979	0,94 [0,68; 1,30] p=0,6974	-2,60% [-15,90%; 10,60%] p=0,6970	0,72 [0,47; 1,11] p=0,1399
Emotionale Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6693								
männlich	70/160 (43,8%)	18,04 [6,28; 53,95]	72/167 (43,1%)	9,17 [6,93; 11,86]	1,03 [0,66; 1,59] p=0,9078	1,01 [0,79; 1,30] p=0,9076	0,60% [-10,10%; 11,40%] p=0,9076	0,81 [0,58; 1,14] p=0,2321
weiblich	104/190 (54,7%)	6,67 [5,58; 9,72]	98/189 (51,9%)	7,16 [5,32; 9,27]	1,12 [0,75; 1,68] p=0,5740	1,06 [0,87; 1,27] p=0,5738	2,90% [-7,20%; 12,90%] p=0,5734	0,91 [0,69; 1,21] p=0,5238
Emotionale Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,9368								
>60 ml/min	103/200 (51,5%)	8,77 [5,75; 12,45]	106/211 (50,2%)	8,44 [5,88; 11,14]	1,05 [0,71; 1,55] p=0,7982	1,02 [0,85; 1,24] p=0,7979	1,30% [-8,40%; 10,90%] p=0,7979	0,87 [0,66; 1,15] p=0,3322

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≤60 ml/min	71/150 (47,3%)	9,00 [5,72; 38,64]	64/145 (44,1%)	8,54 [5,91; 11,79]	1,14 [0,72; 1,80] p=0,5825	1,07 [0,84; 1,38] p=0,5823	3,20% [-8,20%; 14,60%] p=0,5816	0,88 [0,62; 1,24] p=0,4602
Emotionale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,1373								
normal	149/304 (49,0%)	9,10 [6,11; 18,20]	153/304 (50,3%)	8,35 [6,14; 9,46]	0,95 [0,69; 1,30] p=0,7458	0,97 [0,83; 1,14] p=0,7456	-1,30% [-9,30%; 6,60%] p=0,7456	0,81 [0,64; 1,02] p=0,0768
beeinträchtigt	25/46 (54,3%)	6,00 [2,89; 11,83]	17/52 (32,7%)	9,96 [5,62; NA]	2,45 [1,08; 5,57] p=0,0315	1,66 [1,04; 2,66] p=0,0346	21,70% [2,40%; 40,90%] p=0,0273	1,44 [0,77; 2,71] p=0,2522
Emotionale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8205								
I	38/69 (55,1%)	6,34 [2,89; 53,95]	38/67 (56,7%)	9,17 [3,75; 12,22]	0,94 [0,47; 1,84] p=0,8475	0,97 [0,72; 1,31] p=0,8469	-1,60% [-18,30%; 15,00%] p=0,8469	0,84 [0,53; 1,35] p=0,4763
II	70/139 (50,4%)	6,28 [5,62; 11,83]	79/160 (49,4%)	6,96 [5,62; 11,83]	1,04 [0,66; 1,64] p=0,8653	1,02 [0,81; 1,28] p=0,8650	1,00% [-10,40%; 12,30%] p=0,8651	0,95 [0,68; 1,32] p=0,7502
III	66/142 (46,5%)	11,11 [6,67; 39,82]	53/129 (41,1%)	8,44 [6,24; 11,63]	1,25 [0,77; 2,02] p=0,3725	1,13 [0,86; 1,49] p=0,3737	5,40% [-6,40%; 17,20%] p=0,3705	0,82 [0,56; 1,19] p=0,2909
Emotionale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,1043								
IgG	103/207 (49,8%)	9,20 [5,82; 22,64]	107/218 (49,1%)	6,96 [5,62; 9,04]	1,03 [0,70; 1,50] p=0,8893	1,01 [0,84; 1,23] p=0,8892	0,70% [-8,80%; 10,20%] p=0,8892	0,78 [0,59; 1,04] p=0,0869
nicht-IgG	42/82 (51,2%)	5,75 [3,09; 17,12]	36/83 (43,4%)	9,17 [5,82; 23,29]	1,37 [0,74; 2,53] p=0,3143	1,18 [0,85; 1,63] p=0,3146	7,80% [-7,30%; 23,00%] p=0,3113	1,23 [0,78; 1,94] p=0,3778
Emotionale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,2202								
Hochrisiko	24/53 (45,3%)	5,75 [2,89; NA]	19/45 (42,2%)	8,35 [2,96; NA]	1,13 [0,51; 2,52] p=0,7621	1,07 [0,68; 1,69] p=0,7616	3,10% [-16,60%; 22,80%] p=0,7607	1,16 [0,62; 2,15] p=0,6435

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Standardrisiko	127/261 (48,7%)	9,92 [6,96; 27,66]	130/257 (50,6%)	6,96 [5,88; 9,72]	0,93 [0,66; 1,31] p=0,6617	0,96 [0,81; 1,14] p=0,6614	-1,90% [-10,50%; 6,70%] p=0,6613	0,73 [0,57; 0,94] p=0,0141
Emotionale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5755								
0	34/78 (43,6%)	11,96 [5,52; NA]	42/99 (42,4%)	17,05 [6,96; NA]	1,05 [0,58; 1,91] p=0,8768	1,03 [0,73; 1,45] p=0,8763	1,20% [-13,50%; 15,90%] p=0,8764	0,93 [0,58; 1,49] p=0,7688
1-2	140/272 (51,5%)	8,54 [5,75; 11,83]	128/257 (49,8%)	6,96 [5,62; 9,10]	1,07 [0,76; 1,50] p=0,7021	1,03 [0,87; 1,22] p=0,7020	1,70% [-6,90%; 10,20%] p=0,7018	0,82 [0,64; 1,05] p=0,1235
Emotionale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,2934								
EMA-Population	132/273 (48,4%)	8,77 [5,82; 18,04]	130/270 (48,1%)	6,96 [5,88; 9,17]	1,01 [0,72; 1,41] p=0,9622	1,00 [0,84; 1,20] p=0,9622	0,20% [-8,20%; 8,60%] p=0,9622	0,82 [0,64; 1,05] p=0,1088
Nicht EMA-Population	42/77 (54,5%)	9,00 [2,92; 38,64]	40/86 (46,5%)	11,79 [6,74; 18,17]	1,38 [0,74; 2,56] p=0,3073	1,17 [0,86; 1,59] p=0,3057	8,00% [-7,30%; 23,40%] p=0,3042	1,06 [0,67; 1,65] p=0,8123
Emotionale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1515								
Europa	144/289 (49,8%)	8,54 [5,75; 11,79]	139/295 (47,1%)	8,44 [6,34; 11,14]	1,11 [0,81; 1,54] p=0,5130	1,06 [0,90; 1,25] p=0,5127	2,70% [-5,40%; 10,80%] p=0,5125	0,94 [0,74; 1,20] p=0,6307
andere	30/61 (49,2%)	18,10 [5,62; NA]	31/61 (50,8%)	8,48 [2,96; 11,83]	0,94 [0,46; 1,91] p=0,8569	0,97 [0,68; 1,38] p=0,8563	-1,60% [-19,40%; 16,10%] p=0,8563	0,61 [0,36; 1,03] p=0,0622
Emotionale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,1780								
weiß	148/297 (49,8%)	9,00 [6,24; 12,45]	142/304 (46,7%)	8,80 [6,74; 11,34]	1,13 [0,82; 1,56] p=0,4443	1,07 [0,90; 1,26] p=0,4441	3,10% [-4,90%; 11,10%] p=0,4437	0,92 [0,73; 1,17] p=0,5090
andere	26/53 (49,1%)	5,82 [2,99; NA]	28/52 (53,8%)	5,91 [2,89; 11,20]	0,82 [0,38; 1,78] p=0,6251	0,91 [0,63; 1,32] p=0,6238	-4,80% [-23,90%; 14,30%] p=0,6230	0,61 [0,35; 1,07] p=0,0847

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Kognitive Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10								
Kognitive Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	139/350 (39,7%)	35,71 [11,83; NA]	111/356 (31,2%)	NA [18,53; NA]	1,46 [1,07; 1,98] p=0,0168	1,28 [1,04; 1,56] p=0,0177	8,60% [1,60%; 15,70%] p=0,0166	1,16 [0,90; 1,50] p=0,2666
Kognitive Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,0921								
<75 Jahre	106/246 (43,1%)	18,04 [9,00; NA]	76/249 (30,5%)	NA [18,53; NA]	1,72 [1,19; 2,49] p=0,0038	1,41 [1,11; 1,79] p=0,0042	12,60% [4,10%; 21,00%] p=0,0035	1,36 [1,01; 1,84] p=0,0438
\geq 75 Jahre	33/104 (31,7%)	38,27 [22,64; NA]	35/107 (32,7%)	23,29 [11,50; NA]	0,96 [0,54; 1,70] p=0,8793	0,97 [0,66; 1,44] p=0,8790	-1,00% [-13,60%; 11,60%] p=0,8790	0,74 [0,46; 1,20] p=0,2207
Kognitive Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5682								
männlich	54/160 (33,8%)	NA [23,56; NA]	40/167 (24,0%)	NA [NA; NA]	1,62 [1,00; 2,62] p=0,0507	1,41 [1,00; 1,99] p=0,0525	9,80% [0,00%; 19,60%] p=0,0495	1,28 [0,85; 1,95] p=0,2362
weiblich	85/190 (44,7%)	12,03 [9,00; 47,18]	71/189 (37,6%)	23,29 [11,14; NA]	1,34 [0,89; 2,03] p=0,1566	1,19 [0,94; 1,52] p=0,1578	7,20% [-2,70%; 17,10%] p=0,1550	1,09 [0,79; 1,50] p=0,6029
Kognitive Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,4446								
>60 ml/min	81/200 (40,5%)	41,30 [11,11; NA]	64/211 (30,3%)	NA [18,53; NA]	1,56 [1,04; 2,35] p=0,0313	1,33 [1,02; 1,74] p=0,0323	10,20% [1,00%; 19,40%] p=0,0304	1,26 [0,91; 1,76] p=0,1700
\leq 60 ml/min	58/150 (38,7%)	30,39 [11,30; NA]	47/145 (32,4%)	23,29 [11,37; NA]	1,31 [0,81; 2,12] p=0,2629	1,19 [0,88; 1,63] p=0,2641	6,30% [-4,60%; 17,20%] p=0,2608	1,01 [0,69; 1,50] p=0,9422
Kognitive Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,8815								
normal	120/304 (39,5%)	35,74 [12,03; NA]	97/304 (31,9%)	NA [18,53; NA]	1,39 [1,00; 1,94] p=0,0517	1,24 [1,00; 1,53] p=0,0527	7,60% [0,00%; 15,20%] p=0,0508	1,14 [0,87; 1,50] p=0,3378

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	19/46 (41,3%)	9,99 [3,06; NA]	14/52 (26,9%)	NA [5,78; NA]	1,91 [0,82; 4,46] p=0,1347	1,53 [0,87; 2,70] p=0,1376	14,40% [-4,30%; 33,00%] p=0,1307	1,27 [0,63; 2,57] p=0,4983
Kognitive Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9000								
I	31/69 (44,9%)	38,27 [11,07; NA]	22/67 (32,8%)	NA [12,71; NA]	1,67 [0,83; 3,35] p=0,1498	1,37 [0,89; 2,10] p=0,1537	12,10% [-4,20%; 28,30%] p=0,1448	1,30 [0,74; 2,28] p=0,3550
II	53/139 (38,1%)	35,71 [7,03; NA]	54/160 (33,8%)	33,68 [12,03; NA]	1,21 [0,75; 1,94] p=0,4315	1,13 [0,83; 1,53] p=0,4304	4,40% [-6,50%; 15,30%] p=0,4311	1,10 [0,75; 1,61] p=0,6406
III	55/142 (38,7%)	23,66 [9,92; NA]	35/129 (27,1%)	NA [12,03; NA]	1,70 [1,01; 2,84] p=0,0432	1,43 [1,01; 2,03] p=0,0465	11,60% [0,50%; 22,70%] p=0,0404	1,15 [0,75; 1,77] p=0,5117
Kognitive Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,4469								
IgG	83/207 (40,1%)	35,71 [11,11; NA]	69/218 (31,7%)	NA [12,29; NA]	1,45 [0,97; 2,15] p=0,0698	1,27 [0,98; 1,64] p=0,0707	8,40% [-0,60%; 17,50%] p=0,0687	1,16 [0,84; 1,60] p=0,3666
nicht-IgG	30/82 (36,6%)	NA [9,92; NA]	20/83 (24,1%)	NA [23,29; NA]	1,82 [0,93; 3,57] p=0,0819	1,52 [0,94; 2,44] p=0,0858	12,50% [-1,40%; 26,40%] p=0,0783	1,51 [0,85; 2,67] p=0,1603
Kognitive Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,7704								
Hochrisiko	20/53 (37,7%)	12,03 [5,62; NA]	15/45 (33,3%)	18,53 [3,22; NA]	1,21 [0,53; 2,79] p=0,6520	1,13 [0,66; 1,94] p=0,6518	4,40% [-14,60%; 23,40%] p=0,6493	1,14 [0,58; 2,23] p=0,7107
Standardrisiko	102/261 (39,1%)	47,18 [12,68; NA]	83/257 (32,3%)	NA [12,98; NA]	1,34 [0,94; 1,93] p=0,1075	1,21 [0,96; 1,53] p=0,1087	6,80% [-1,40%; 15,00%] p=0,1061	1,03 [0,77; 1,38] p=0,8598
Kognitive Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2422								
0	29/78 (37,2%)	41,30 [9,99; NA]	23/99 (23,2%)	NA [NA; NA]	1,96 [1,02; 3,76] p=0,0437	1,60 [1,01; 2,54] p=0,0450	13,90% [0,40%; 27,50%] p=0,0440	1,49 [0,85; 2,60] p=0,1624

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
1-2	110/272 (40,4%)	23,66 [11,30; NA]	88/257 (34,2%)	23,29 [12,03; NA]	1,30 [0,92; 1,86] p=0,1412	1,18 [0,94; 1,48] p=0,1427	6,20% [-2,00%; 14,40%] p=0,1396	1,05 [0,79; 1,40] p=0,7316
Kognitive Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,3796								
EMA-Population	108/273 (39,6%)	35,71 [11,76; NA]	88/270 (32,6%)	33,68 [12,29; NA]	1,35 [0,95; 1,92] p=0,0913	1,21 [0,97; 1,52] p=0,0924	7,00% [-1,10%; 15,00%] p=0,0900	1,07 [0,81; 1,43] p=0,6318
Nicht EMA-Population	31/77 (40,3%)	NA [9,00; NA]	23/86 (26,7%)	NA [18,17; NA]	1,85 [0,95; 3,57] p=0,0681	1,50 [0,97; 2,35] p=0,0704	13,50% [-0,90%; 27,90%] p=0,0659	1,48 [0,86; 2,55] p=0,1574
Kognitive Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0046								
Europa	119/289 (41,2%)	23,56 [11,11; 47,18]	85/295 (28,8%)	NA [29,08; NA]	1,73 [1,23; 2,44] p=0,0017	1,43 [1,14; 1,79] p=0,0020	12,40% [4,70%; 20,00%] p=0,0016	1,38 [1,04; 1,83] p=0,0263
andere	20/61 (32,8%)	NA [11,34; NA]	26/61 (42,6%)	11,50 [5,62; 33,68]	0,66 [0,31; 1,37] p=0,2643	0,77 [0,48; 1,22] p=0,2662	-9,80% [-26,90%; 7,30%] p=0,2599	0,55 [0,30; 0,99] p=0,0447
Kognitive Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,0773								
weiß	119/297 (40,1%)	30,39 [11,76; NA]	90/304 (29,6%)	NA [29,08; NA]	1,59 [1,13; 2,23] p=0,0071	1,35 [1,08; 1,69] p=0,0076	10,50% [2,90%; 18,00%] p=0,0068	1,27 [0,96; 1,68] p=0,0884
andere	20/53 (37,7%)	NA [6,60; NA]	21/52 (40,4%)	12,71 [5,55; NA]	0,90 [0,41; 1,96] p=0,7819	0,93 [0,58; 1,51] p=0,7810	-2,60% [-21,30%; 16,00%] p=0,7808	0,71 [0,38; 1,33] p=0,2896
Soziale Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10								
Soziale Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	178/350 (50,9%)	6,96 [5,82; 9,17]	153/356 (43,0%)	9,30 [6,28; 18,30]	1,37 [1,02; 1,85] p=0,0346	1,18 [1,01; 1,39] p=0,0361	7,90% [0,60%; 15,30%] p=0,0350	1,08 [0,87; 1,36] p=0,4844
Soziale Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,2145								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
<75 Jahre	134/246 (54,5%)	6,31 [5,65; 8,77]	109/249 (43,8%)	9,69 [6,74; 18,30]	1,54 [1,08; 2,19] p=0,0174	1,24 [1,04; 1,49] p=0,0181	10,70% [1,90%; 19,50%] p=0,0167	1,21 [0,93; 1,57] p=0,1508
≥75 Jahre	44/104 (42,3%)	12,03 [5,72; 29,67]	44/107 (41,1%)	6,37 [3,91; 34,86]	1,05 [0,61; 1,81] p=0,8616	1,03 [0,75; 1,42] p=0,8613	1,20% [-12,10%; 14,50%] p=0,8613	0,86 [0,56; 1,32] p=0,4965
Soziale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6297								
männlich	82/160 (51,2%)	6,96 [3,94; 11,79]	69/167 (41,3%)	8,74 [5,82; 66,89]	1,49 [0,96; 2,31] p=0,0721	1,24 [0,98; 1,57] p=0,0731	9,90% [-0,80%; 20,70%] p=0,0704	1,18 [0,85; 1,64] p=0,3259
weiblich	96/190 (50,5%)	7,00 [5,82; 12,03]	84/189 (44,4%)	11,11 [6,24; 22,73]	1,28 [0,85; 1,91] p=0,2364	1,14 [0,92; 1,41] p=0,2371	6,10% [-4,00%; 16,10%] p=0,2349	1,04 [0,77; 1,40] p=0,8166
Soziale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,3404								
>60 ml/min	110/200 (55,0%)	6,60 [5,58; 8,80]	93/211 (44,1%)	9,30 [5,91; 22,24]	1,55 [1,05; 2,29] p=0,0270	1,25 [1,02; 1,52] p=0,0276	10,90% [1,30%; 20,50%] p=0,0259	1,21 [0,91; 1,60] p=0,1931
≤60 ml/min	68/150 (45,3%)	9,00 [5,65; 25,23]	60/145 (41,4%)	8,74 [5,85; 27,24]	1,18 [0,74; 1,86] p=0,4941	1,10 [0,84; 1,42] p=0,4941	4,00% [-7,30%; 15,30%] p=0,4929	0,96 [0,67; 1,36] p=0,8056
Soziale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,7232								
normal	157/304 (51,6%)	6,96 [5,75; 9,17]	137/304 (45,1%)	8,74 [6,01; 12,88]	1,30 [0,95; 1,79] p=0,1049	1,15 [0,97; 1,35] p=0,1056	6,60% [-1,30%; 14,50%] p=0,1038	1,08 [0,86; 1,37] p=0,5062
beeinträchtigt	21/46 (45,7%)	6,46 [3,32; NA]	16/52 (30,8%)	18,30 [6,28; NA]	1,89 [0,83; 4,32] p=0,1313	1,48 [0,89; 2,48] p=0,1335	14,90% [-4,20%; 34,00%] p=0,1266	1,24 [0,64; 2,41] p=0,5252
Soziale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5240								
I	40/69 (58,0%)	5,95 [2,86; 29,67]	30/67 (44,8%)	22,24 [5,75; NA]	1,70 [0,86; 3,35] p=0,1251	1,29 [0,93; 1,81] p=0,1288	13,20% [-3,50%; 29,90%] p=0,1205	1,37 [0,84; 2,24] p=0,2073

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
II	74/139 (53,2%)	6,31 [5,58; 9,13]	74/160 (46,3%)	6,96 [5,65; 12,26]	1,32 [0,84; 2,09] p=0,2289	1,15 [0,92; 1,45] p=0,2273	7,00% [-4,30%; 18,30%] p=0,2270	1,15 [0,82; 1,59] p=0,4161
III	64/142 (45,1%)	9,00 [5,85; NA]	49/129 (38,0%)	9,69 [6,28; 27,24]	1,34 [0,82; 2,18] p=0,2383	1,19 [0,89; 1,58] p=0,2405	7,10% [-4,60%; 18,80%] p=0,2356	0,95 [0,65; 1,39] p=0,7871
Soziale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,8188								
IgG	103/207 (49,8%)	8,74 [6,14; 16,20]	89/218 (40,8%)	9,69 [6,50; 33,68]	1,44 [0,98; 2,11] p=0,0647	1,22 [0,99; 1,50] p=0,0653	8,90% [-0,50%; 18,40%] p=0,0634	1,08 [0,81; 1,45] p=0,5883
nicht-IgG	40/82 (48,8%)	9,04 [5,58; 27,47]	35/83 (42,2%)	11,76 [5,85; 66,89]	1,31 [0,71; 2,41] p=0,3952	1,16 [0,83; 1,62] p=0,3950	6,60% [-8,60%; 21,80%] p=0,3927	1,12 [0,70; 1,78] p=0,6419
Soziale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,0929								
Hochrisiko	23/53 (43,4%)	5,88 [2,89; NA]	14/45 (31,1%)	NA [6,28; NA]	1,70 [0,74; 3,90] p=0,2136	1,40 [0,82; 2,38] p=0,2206	12,30% [-6,70%; 31,30%] p=0,2050	1,73 [0,88; 3,41] p=0,1139
Standardrisiko	132/261 (50,6%)	8,74 [6,24; 12,03]	120/257 (46,7%)	6,50 [5,78; 11,60]	1,17 [0,83; 1,65] p=0,3772	1,08 [0,91; 1,29] p=0,3774	3,90% [-4,70%; 12,50%] p=0,3764	0,90 [0,70; 1,16] p=0,4284
Soziale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3619								
0	28/78 (35,9%)	NA [6,14; NA]	37/99 (37,4%)	27,24 [9,69; NA]	0,94 [0,51; 1,74] p=0,8401	0,96 [0,65; 1,42] p=0,8399	-1,50% [-15,80%; 12,80%] p=0,8395	0,86 [0,52; 1,41] p=0,5465
1-2	150/272 (55,1%)	6,31 [5,62; 8,54]	116/257 (45,1%)	6,96 [5,85; 11,60]	1,49 [1,06; 2,10] p=0,0215	1,22 [1,03; 1,45] p=0,0226	10,00% [1,50%; 18,50%] p=0,0207	1,13 [0,88; 1,45] p=0,3395
Soziale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,0855								
EMA-Population	135/273 (49,5%)	6,96 [5,75; 11,60]	122/270 (45,2%)	6,96 [5,85; 12,03]	1,19 [0,85; 1,66] p=0,3200	1,09 [0,92; 1,31] p=0,3203	4,30% [-4,10%; 12,70%] p=0,3191	0,97 [0,76; 1,25] p=0,8285

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA-Population	43/77 (55,8%)	7,00 [3,09; 11,99]	31/86 (36,0%)	NA [8,44; NA]	2,24 [1,20; 4,21] p=0,0115	1,55 [1,10; 2,19] p=0,0128	19,80% [4,80%; 34,80%] p=0,0098	1,61 [1,01; 2,58] p=0,0461
Soziale Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1438								
Europa	148/289 (51,2%)	6,96 [5,75; 9,20]	125/295 (42,4%)	9,69 [6,74; 18,30]	1,43 [1,03; 1,98] p=0,0325	1,21 [1,01; 1,44] p=0,0331	8,80% [0,80%; 16,90%] p=0,0317	1,18 [0,93; 1,51] p=0,1756
andere	30/61 (49,2%)	8,28 [5,65; NA]	28/61 (45,9%)	5,65 [2,96; 33,68]	1,14 [0,56; 2,32] p=0,7180	1,07 [0,74; 1,56] p=0,7171	3,30% [-14,40%; 21,00%] p=0,7168	0,76 [0,45; 1,30] p=0,3191
Soziale Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,1532								
weiß	150/297 (50,5%)	7,06 [5,85; 11,60]	126/304 (41,4%)	9,69 [6,93; 22,24]	1,44 [1,04; 1,99] p=0,0260	1,22 [1,02; 1,45] p=0,0266	9,10% [1,10%; 17,00%] p=0,0253	1,17 [0,92; 1,49] p=0,1978
andere	28/53 (52,8%)	5,65 [2,96; NA]	27/52 (51,9%)	5,65 [2,86; 12,88]	1,04 [0,48; 2,23] p=0,9262	1,02 [0,71; 1,47] p=0,9259	0,90% [-18,20%; 20,00%] p=0,9259	0,73 [0,42; 1,26] p=0,2592

Tabelle 4-219 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung*, Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung \geq MCID 10								
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	105/350 (30,0%)	85,78 [68,83; NA]	106/356 (29,8%)	44,45 [29,44; 66,89]	1,02 [0,73; 1,42] p=0,9082	1,01 [0,81; 1,26] p=0,9079	0,40% [-6,20%; 7,00%] p=0,9080	0,72 [0,55; 0,95] p=0,0226
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,0520								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
<75 Jahre	59/246 (24,0%)	NA [NA; NA]	69/249 (27,7%)	47,97 [31,18; NA]	0,82 [0,55; 1,23] p=0,3442	0,87 [0,64; 1,17] p=0,3446	-3,70% [-11,40%; 4,00%] p=0,3431	0,58 [0,41; 0,84] p=0,0033
≥75 Jahre	46/104 (44,2%)	25,53 [12,26; 52,80]	37/107 (34,6%)	34,56 [9,33; NA]	1,50 [0,86; 2,62] p=0,1523	1,28 [0,91; 1,79] p=0,1539	9,70% [-3,50%; 22,80%] p=0,1496	0,93 [0,60; 1,46] p=0,7657
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1597								
männlich	41/160 (25,6%)	NA [52,80; NA]	53/167 (31,7%)	35,52 [18,53; 50,23]	0,74 [0,46; 1,20] p=0,2229	0,81 [0,57; 1,14] p=0,2246	-6,10% [-15,90%; 3,70%] p=0,2205	0,56 [0,37; 0,85] p=0,0066
weiblich	64/190 (33,7%)	76,91 [38,31; NA]	53/189 (28,0%)	44,45 [29,44; NA]	1,30 [0,84; 2,02] p=0,2351	1,20 [0,89; 1,63] p=0,2361	5,60% [-3,60%; 14,90%] p=0,2336	0,82 [0,56; 1,20] p=0,3068
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,1342								
>60 ml/min	54/200 (27,0%)	NA [NA; NA]	66/211 (31,3%)	35,52 [18,76; 50,23]	0,81 [0,53; 1,25] p=0,3408	0,86 [0,64; 1,17] p=0,3415	-4,30% [-13,10%; 4,50%] p=0,3391	0,59 [0,41; 0,86] p=0,0056
≤60 ml/min	51/150 (34,0%)	55,95 [33,51; 90,15]	40/145 (27,6%)	47,97 [34,56; NA]	1,35 [0,82; 2,22] p=0,2339	1,23 [0,87; 1,74] p=0,2354	6,40% [-4,10%; 16,90%] p=0,2315	0,86 [0,56; 1,32] p=0,4900
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,0842								
normal	93/304 (30,6%)	85,78 [55,95; NA]	88/304 (28,9%)	46,23 [29,44; NA]	1,08 [0,76; 1,53] p=0,6577	1,06 [0,83; 1,35] p=0,6575	1,60% [-5,60%; 8,90%] p=0,6574	0,77 [0,57; 1,03] p=0,0802
beeinträchtigt	12/46 (26,1%)	90,15 [38,31; NA]	18/52 (34,6%)	31,18 [8,31; NA]	0,67 [0,28; 1,59] p=0,3631	0,75 [0,41; 1,39] p=0,3660	-8,50% [-26,60%; 9,60%] p=0,3562	0,38 [0,18; 0,82] p=0,0140
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5908								
I	29/69 (42,0%)	76,91 [12,16; NA]	29/67 (43,3%)	18,53 [6,93; 50,23]	0,95 [0,48; 1,88] p=0,8829	0,97 [0,66; 1,43] p=0,8824	-1,30% [-17,90%; 15,40%] p=0,8824	0,70 [0,41; 1,18] p=0,1811

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
II	39/139 (28,1%)	85,78 [48,07; NA]	42/160 (26,3%)	40,38 [31,18; NA]	1,10 [0,66; 1,83] p=0,7262	1,07 [0,74; 1,55] p=0,7256	1,80% [-8,30%; 11,90%] p=0,7261	0,80 [0,51; 1,26] p=0,3322
III	37/142 (26,1%)	69,32 [52,80; NA]	35/129 (27,1%)	66,89 [11,99; NA]	0,95 [0,55; 1,62] p=0,8416	0,96 [0,65; 1,43] p=0,8413	-1,10% [-11,60%; 9,50%] p=0,8414	0,58 [0,36; 0,93] p=0,0240
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,0642								
IgG	63/207 (30,4%)	NA [52,80; NA]	60/218 (27,5%)	47,97 [29,44; NA]	1,15 [0,76; 1,75] p=0,5087	1,11 [0,82; 1,49] p=0,5084	2,90% [-5,70%; 11,50%] p=0,5083	0,80 [0,56; 1,15] p=0,2219
nicht-IgG	22/82 (26,8%)	85,78 [33,51; NA]	32/83 (38,6%)	18,76 [8,57; NA]	0,58 [0,30; 1,13] p=0,1096	0,70 [0,44; 1,09] p=0,1134	-11,70% [-25,90%; 2,50%] p=0,1056	0,37 [0,21; 0,67] p=0,0009
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,7136								
Hochrisiko	14/53 (26,4%)	30,06 [22,83; NA]	13/45 (28,9%)	31,18 [11,30; NA]	0,88 [0,36; 2,15] p=0,7858	0,91 [0,48; 1,74] p=0,7846	-2,50% [-20,30%; 15,30%] p=0,7851	0,77 [0,36; 1,65] p=0,5034
Standardrisiko	83/261 (31,8%)	85,78 [68,83; NA]	75/257 (29,2%)	44,45 [34,56; NA]	1,13 [0,78; 1,65] p=0,5180	1,09 [0,84; 1,41] p=0,5180	2,60% [-5,30%; 10,50%] p=0,5174	0,72 [0,52; 0,99] p=0,0457
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5948								
0	31/78 (39,7%)	39,29 [29,47; 85,78]	41/99 (41,4%)	18,76 [9,30; 46,23]	0,93 [0,51; 1,71] p=0,8228	0,96 [0,67; 1,38] p=0,8226	-1,70% [-16,20%; 12,90%] p=0,8221	0,57 [0,35; 0,94] p=0,0276
1-2	74/272 (27,2%)	90,15 [69,32; NA]	65/257 (25,3%)	47,97 [34,56; NA]	1,10 [0,75; 1,63] p=0,6175	1,08 [0,81; 1,43] p=0,6174	1,90% [-5,60%; 9,40%] p=0,6168	0,77 [0,55; 1,09] p=0,1399
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,0070								
EMA-Population	88/273 (32,2%)	76,91 [39,29; NA]	74/270 (27,4%)	46,23 [31,18; NA]	1,26 [0,87; 1,82] p=0,2194	1,18 [0,91; 1,52] p=0,2202	4,80% [-2,90%; 12,50%] p=0,2182	0,87 [0,64; 1,20] p=0,3965

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA-Population	17/77 (22,1%)	NA [69,32; NA]	32/86 (37,2%)	29,44 [17,91; 50,23]	0,48 [0,24; 0,96] p=0,0360	0,59 [0,36; 0,98] p=0,0413	-15,10% [-28,90%; -1,30%] p=0,0315	0,32 [0,17; 0,58] p=0,0002
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7171								
Europa	79/289 (27,3%)	90,15 [68,83; NA]	84/295 (28,5%)	44,45 [29,44; NA]	0,94 [0,66; 1,36] p=0,7592	0,96 [0,74; 1,25] p=0,7591	-1,10% [-8,40%; 6,10%] p=0,7590	0,68 [0,50; 0,93] p=0,0168
andere	26/61 (42,6%)	55,95 [18,04; NA]	22/61 (36,1%)	35,52 [8,57; 50,23]	1,32 [0,64; 2,73] p=0,4603	1,18 [0,76; 1,84] p=0,4600	6,60% [-10,70%; 23,90%] p=0,4575	0,70 [0,39; 1,27] p=0,2404
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,1315								
weiß	82/297 (27,6%)	85,78 [69,32; NA]	91/304 (29,9%)	44,45 [25,10; NA]	0,89 [0,63; 1,27] p=0,5295	0,92 [0,72; 1,19] p=0,5294	-2,30% [-9,60%; 4,90%] p=0,5289	0,64 [0,47; 0,87] p=0,0041
andere	23/53 (43,4%)	39,29 [12,35; NA]	15/52 (28,8%)	50,23 [17,05; NA]	1,89 [0,84; 4,25] p=0,1226	1,50 [0,89; 2,55] p=0,1281	14,60% [-3,60%; 32,70%] p=0,1163	1,05 [0,54; 2,04] p=0,8908
Physische Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
Physische Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	102/350 (29,1%)	NA [61,08; NA]	98/356 (27,5%)	39,88 [32,66; NA]	1,09 [0,79; 1,52] p=0,6008	1,06 [0,84; 1,34] p=0,6010	1,80% [-4,80%; 8,40%] p=0,6005	0,76 [0,57; 1,01] p=0,0632
Physische Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,2785								
<75 Jahre	62/246 (25,2%)	NA [68,83; NA]	63/249 (25,3%)	42,61 [38,14; NA]	0,99 [0,66; 1,49] p=0,9800	1,00 [0,74; 1,35] p=0,9800	-0,10% [-7,80%; 7,60%] p=0,9800	0,65 [0,45; 0,93] p=0,0187
≥75 Jahre	40/104 (38,5%)	32,69 [11,76; NA]	35/107 (32,7%)	17,05 [9,33; NA]	1,29 [0,73; 2,26] p=0,3840	1,18 [0,82; 1,69] p=0,3840	5,80% [-7,20%; 18,70%] p=0,3823	0,94 [0,59; 1,49] p=0,7827
Physische Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5584								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
männlich	52/160 (32,5%)	66,30 [36,73; NA]	47/167 (28,1%)	42,61 [29,04; NA]	1,23 [0,77; 1,97] p=0,3921	1,16 [0,83; 1,61] p=0,3920	4,40% [-5,60%; 14,30%] p=0,3913	0,80 [0,53; 1,19] p=0,2702
weiblich	50/190 (26,3%)	NA [68,83; NA]	51/189 (27,0%)	38,14 [23,10; NA]	0,97 [0,61; 1,52] p=0,8832	0,97 [0,70; 1,36] p=0,8830	-0,70% [-9,60%; 8,20%] p=0,8830	0,70 [0,47; 1,04] p=0,0798
Physische Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,0832								
>60 ml/min	52/200 (26,0%)	NA [66,30; NA]	62/211 (29,4%)	38,14 [23,29; NA]	0,84 [0,55; 1,30] p=0,4443	0,89 [0,65; 1,21] p=0,4446	-3,40% [-12,00%; 5,30%] p=0,4430	0,57 [0,39; 0,84] p=0,0047
≤60 ml/min	50/150 (33,3%)	68,83 [28,35; NA]	36/145 (24,8%)	55,79 [32,66; NA]	1,51 [0,91; 2,51] p=0,1086	1,34 [0,93; 1,93] p=0,1112	8,50% [-1,80%; 18,80%] p=0,1060	1,02 [0,66; 1,58] p=0,9317
Physische Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,0673								
normal	90/304 (29,6%)	NA [55,23; NA]	80/304 (26,3%)	42,61 [38,14; NA]	1,18 [0,83; 1,68] p=0,3666	1,13 [0,87; 1,45] p=0,3668	3,30% [-3,80%; 10,40%] p=0,3659	0,81 [0,59; 1,10] p=0,1790
beeinträchtigt	12/46 (26,1%)	NA [22,21; NA]	18/52 (34,6%)	9,33 [3,22; NA]	0,67 [0,28; 1,59] p=0,3631	0,75 [0,41; 1,39] p=0,3660	-8,50% [-26,60%; 9,60%] p=0,3562	0,42 [0,20; 0,89] p=0,0227
Physische Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2601								
I	23/69 (33,3%)	NA [36,73; NA]	29/67 (43,3%)	19,81 [9,49; NA]	0,66 [0,33; 1,31] p=0,2343	0,77 [0,50; 1,19] p=0,2358	-10,00% [-26,20%; 6,30%] p=0,2304	0,49 [0,28; 0,87] p=0,0147
II	38/139 (27,3%)	NA [36,34; NA]	40/160 (25,0%)	55,79 [29,04; NA]	1,13 [0,67; 1,89] p=0,6466	1,09 [0,75; 1,60] p=0,6459	2,30% [-7,70%; 12,30%] p=0,6466	0,83 [0,52; 1,30] p=0,4154
III	41/142 (28,9%)	NA [51,19; NA]	29/129 (22,5%)	NA [38,14; NA]	1,40 [0,81; 2,43] p=0,2307	1,28 [0,85; 1,94] p=0,2332	6,40% [-4,00%; 16,80%] p=0,2268	0,85 [0,52; 1,38] p=0,5010
Physische Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7130								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
IgG	61/207 (29,5%)	NA [55,23; NA]	59/218 (27,1%)	38,14 [23,29; NA]	1,13 [0,74; 1,72] p=0,5825	1,09 [0,80; 1,47] p=0,5821	2,40% [-6,20%; 11,00%] p=0,5822	0,74 [0,51; 1,06] p=0,1046
nicht-IgG	26/82 (31,7%)	NA [32,69; NA]	26/83 (31,3%)	39,88 [6,31; NA]	1,02 [0,53; 1,96] p=0,9580	1,01 [0,65; 1,59] p=0,9579	0,40% [-13,80%; 14,60%] p=0,9579	0,68 [0,39; 1,20] p=0,1852
Physische Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,2887								
Hochrisiko	7/53 (13,2%)	NA [NA; NA]	11/45 (24,4%)	NA [23,10; NA]	0,47 [0,17; 1,34] p=0,1544	0,54 [0,23; 1,28] p=0,1608	-11,20% [-26,80%; 4,30%] p=0,1558	0,48 [0,18; 1,27] p=0,1396
Standardrisiko	85/261 (32,6%)	NA [52,80; NA]	71/257 (27,6%)	39,88 [29,04; NA]	1,26 [0,87; 1,84] p=0,2208	1,18 [0,91; 1,53] p=0,2217	4,90% [-2,90%; 12,80%] p=0,2195	0,77 [0,56; 1,07] p=0,1206
Physische Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5909								
0	21/78 (26,9%)	NA [32,69; NA]	30/99 (30,3%)	39,88 [19,81; NA]	0,85 [0,44; 1,64] p=0,6230	0,89 [0,55; 1,43] p=0,6235	-3,40% [-16,80%; 10,00%] p=0,6203	0,60 [0,34; 1,07] p=0,0838
1-2	81/272 (29,8%)	NA [55,23; NA]	68/257 (26,5%)	42,61 [32,66; NA]	1,18 [0,81; 1,72] p=0,3966	1,13 [0,86; 1,48] p=0,3970	3,30% [-4,30%; 11,00%] p=0,3953	0,79 [0,57; 1,10] p=0,1594
Physische Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,5708								
EMA-Population	76/273 (27,8%)	NA [55,23; NA]	74/270 (27,4%)	42,61 [32,66; NA]	1,02 [0,70; 1,49] p=0,9106	1,02 [0,77; 1,33] p=0,9105	0,40% [-7,10%; 8,00%] p=0,9105	0,70 [0,51; 0,98] p=0,0357
Nicht EMA-Population	26/77 (33,8%)	NA [30,19; NA]	24/86 (27,9%)	39,88 [23,29; NA]	1,32 [0,68; 2,57] p=0,4195	1,21 [0,76; 1,92] p=0,4186	5,90% [-8,30%; 20,10%] p=0,4184	0,86 [0,48; 1,52] p=0,5994
Physische Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2983								
Europa	83/289 (28,7%)	NA [61,08; NA]	79/295 (26,8%)	39,88 [32,66; NA]	1,10 [0,77; 1,58] p=0,6009	1,07 [0,82; 1,39] p=0,6007	1,90% [-5,30%; 9,20%] p=0,6006	0,79 [0,57; 1,08] p=0,1390

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	19/61 (31,1%)	NA [36,34; NA]	19/61 (31,1%)	NA [9,04; NA]	1,00 [0,47; 2,15] p=1,0000	1,00 [0,59; 1,70] p=1,0000	0,00% [-16,40%; 16,40%] p=1,0000	0,55 [0,28; 1,08] p=0,0845
Physische Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,8664								
weiß	85/297 (28,6%)	NA [61,08; NA]	84/304 (27,6%)	39,88 [29,04; NA]	1,05 [0,74; 1,50] p=0,7878	1,04 [0,80; 1,34] p=0,7877	1,00% [-6,20%; 8,20%] p=0,7877	0,74 [0,54; 1,01] p=0,0583
andere	17/53 (32,1%)	NA [32,69; NA]	14/52 (26,9%)	NA [6,31; NA]	1,28 [0,55; 2,97] p=0,5647	1,19 [0,66; 2,16] p=0,5640	5,20% [-12,30%; 22,60%] p=0,5620	0,73 [0,35; 1,53] p=0,4000
Rollenfunktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
Rollenfunktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	134/350 (38,3%)	45,90 [28,06; 62,23]	126/356 (35,4%)	25,04 [16,85; 39,88]	1,14 [0,84; 1,55] p=0,4026	1,09 [0,90; 1,32] p=0,4038	3,00% [-4,10%; 10,10%] p=0,4031	0,83 [0,64; 1,06] p=0,1375
Rollenfunktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,2322								
<75 Jahre	83/246 (33,7%)	NA [41,46; NA]	84/249 (33,7%)	38,14 [18,00; 45,67]	1,00 [0,69; 1,45] p=0,9991	1,00 [0,78; 1,28] p=0,9991	0,00% [-8,30%; 8,30%] p=0,9991	0,76 [0,55; 1,03] p=0,0763
≥75 Jahre	51/104 (49,0%)	25,10 [9,13; 28,35]	42/107 (39,3%)	11,60 [6,57; 36,11]	1,49 [0,86; 2,57] p=0,1533	1,25 [0,92; 1,70] p=0,1546	9,80% [-3,60%; 23,10%] p=0,1504	0,94 [0,62; 1,42] p=0,7618
Rollenfunktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1074								
männlich	62/160 (38,8%)	36,73 [24,64; 62,23]	68/167 (40,7%)	17,91 [6,96; 36,11]	0,92 [0,59; 1,44] p=0,7166	0,95 [0,73; 1,24] p=0,7163	-2,00% [-12,60%; 8,60%] p=0,7160	0,64 [0,45; 0,91] p=0,0130
weiblich	72/190 (37,9%)	45,93 [25,13; NA]	58/189 (30,7%)	38,14 [18,50; NA]	1,38 [0,90; 2,11] p=0,1400	1,24 [0,93; 1,64] p=0,1414	7,20% [-2,30%; 16,70%] p=0,1383	1,00 [0,70; 1,42] p=0,9929
Rollenfunktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,1220								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
>60 ml/min	74/200 (37,0%)	52,96 [27,47; NA]	82/211 (38,9%)	18,73 [12,06; 38,14]	0,92 [0,62; 1,38] p=0,6977	0,95 [0,74; 1,22] p=0,6975	-1,90% [-11,20%; 7,50%] p=0,6972	0,69 [0,50; 0,96] p=0,0260
≤60 ml/min	60/150 (40,0%)	33,51 [24,08; 55,36]	44/145 (30,3%)	44,85 [11,20; NA]	1,53 [0,94; 2,48] p=0,0832	1,32 [0,96; 1,81] p=0,0856	9,70% [-1,20%; 20,50%] p=0,0808	1,02 [0,69; 1,51] p=0,9315
Rollenfunktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,0981								
normal	117/304 (38,5%)	41,46 [25,53; NA]	105/304 (34,5%)	33,38 [18,00; 44,85]	1,19 [0,85; 1,65] p=0,3125	1,11 [0,90; 1,38] p=0,3127	3,90% [-3,70%; 11,60%] p=0,3117	0,87 [0,66; 1,14] p=0,3052
beeinträchtigt	17/46 (37,0%)	45,90 [11,76; NA]	21/52 (40,4%)	8,31 [2,92; NA]	0,86 [0,38; 1,96] p=0,7295	0,92 [0,55; 1,51] p=0,7288	-3,40% [-22,70%; 15,90%] p=0,7277	0,50 [0,26; 0,96] p=0,0385
Rollenfunktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5915								
I	35/69 (50,7%)	24,08 [8,57; NA]	27/67 (40,3%)	25,04 [12,19; NA]	1,52 [0,77; 3,01] p=0,2240	1,26 [0,87; 1,83] p=0,2265	10,40% [-6,20%; 27,10%] p=0,2196	1,03 [0,62; 1,72] p=0,8949
II	45/139 (32,4%)	52,96 [32,10; NA]	54/160 (33,8%)	33,38 [16,85; NA]	0,94 [0,58; 1,52] p=0,8013	0,96 [0,69; 1,33] p=0,8011	-1,40% [-12,10%; 9,30%] p=0,8008	0,73 [0,49; 1,10] p=0,1321
III	54/142 (38,0%)	33,51 [24,31; NA]	45/129 (34,9%)	11,76 [8,31; NA]	1,15 [0,70; 1,88] p=0,5920	1,09 [0,80; 1,50] p=0,5921	3,10% [-8,30%; 14,60%] p=0,5908	0,73 [0,49; 1,09] p=0,1248
Rollenfunktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,9896								
IgG	77/207 (37,2%)	49,48 [25,53; NA]	77/218 (35,3%)	25,04 [12,06; NA]	1,08 [0,73; 1,61] p=0,6878	1,05 [0,82; 1,35] p=0,6874	1,90% [-7,30%; 11,00%] p=0,6874	0,79 [0,57; 1,09] p=0,1497
nicht-IgG	35/82 (42,7%)	28,35 [9,07; 52,96]	33/83 (39,8%)	18,73 [6,01; 39,88]	1,13 [0,61; 2,10] p=0,7037	1,07 [0,74; 1,55] p=0,7030	2,90% [-12,10%; 17,90%] p=0,7027	0,72 [0,44; 1,19] p=0,2049
Rollenfunktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,1827								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Hochrisiko	11/53 (20,8%)	45,93 [25,53; NA]	15/45 (33,3%)	23,10 [6,50; NA]	0,52 [0,21; 1,30] p=0,1620	0,62 [0,32; 1,22] p=0,1651	-12,60% [-30,20%; 5,00%] p=0,1607	0,42 [0,19; 0,96] p=0,0394
Standardrisiko	115/261 (44,1%)	32,10 [24,08; 52,96]	92/257 (35,8%)	24,61 [12,06; 45,67]	1,41 [0,99; 2,01] p=0,0551	1,23 [0,99; 1,52] p=0,0563	8,30% [-0,10%; 16,70%] p=0,0540	0,89 [0,67; 1,18] p=0,4087
Rollenfunktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7209								
0	40/78 (51,3%)	11,79 [7,03; 30,72]	47/99 (47,5%)	17,05 [6,31; 33,38]	1,17 [0,64; 2,11] p=0,6159	1,08 [0,80; 1,46] p=0,6137	3,80% [-11,00%; 18,60%] p=0,6147	0,88 [0,57; 1,35] p=0,5445
1-2	94/272 (34,6%)	52,96 [33,51; NA]	79/257 (30,7%)	44,85 [18,00; NA]	1,19 [0,83; 1,71] p=0,3498	1,12 [0,88; 1,44] p=0,3504	3,80% [-4,20%; 11,80%] p=0,3485	0,82 [0,60; 1,11] p=0,2041
Rollenfunktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,2655								
EMA-Population	103/273 (37,7%)	36,73 [25,53; 62,23]	88/270 (32,6%)	36,11 [12,19; NA]	1,25 [0,88; 1,78] p=0,2105	1,16 [0,92; 1,46] p=0,2113	5,10% [-2,90%; 13,20%] p=0,2094	0,87 [0,65; 1,16] p=0,3508
Nicht EMA-Population	31/77 (40,3%)	45,90 [11,27; NA]	38/86 (44,2%)	18,00 [11,11; 25,10]	0,85 [0,46; 1,59] p=0,6136	0,91 [0,64; 1,31] p=0,6136	-3,90% [-19,10%; 11,20%] p=0,6120	0,66 [0,41; 1,07] p=0,0917
Rollenfunktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6314								
Europa	108/289 (37,4%)	45,93 [25,53; NA]	102/295 (34,6%)	25,04 [17,05; 44,85]	1,13 [0,81; 1,58] p=0,4821	1,08 [0,87; 1,34] p=0,4820	2,80% [-5,00%; 10,60%] p=0,4816	0,81 [0,62; 1,07] p=0,1443
andere	26/61 (42,6%)	41,46 [5,91; NA]	24/61 (39,3%)	17,08 [5,58; NA]	1,15 [0,56; 2,36] p=0,7139	1,08 [0,71; 1,66] p=0,7130	3,30% [-14,20%; 20,70%] p=0,7126	0,77 [0,43; 1,35] p=0,3574
Rollenfunktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,9061								
weiß	112/297 (37,7%)	45,93 [27,37; NA]	107/304 (35,2%)	25,04 [16,85; 39,88]	1,11 [0,80; 1,55] p=0,5225	1,07 [0,87; 1,32] p=0,5223	2,50% [-5,20%; 10,20%] p=0,5221	0,80 [0,61; 1,05] p=0,1054

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	22/53 (41,5%)	36,73 [5,68; NA]	19/52 (36,5%)	17,08 [5,58; NA]	1,23 [0,56; 2,70] p=0,6034	1,14 [0,70; 1,84] p=0,6025	5,00% [-13,70%; 23,60%] p=0,6011	0,82 [0,43; 1,53] p=0,5252
Emotionale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10								
Emotionale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	100/350 (28,6%)	95,08 [60,62; NA]	79/356 (22,2%)	55,79 [45,67; NA]	1,40 [0,99; 1,96] p=0,0524	1,29 [1,00; 1,66] p=0,0536	6,40% [-0,10%; 12,80%] p=0,0522	0,89 [0,65; 1,21] p=0,4505
Emotionale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,3870								
<75 Jahre	65/246 (26,4%)	95,08 [81,74; NA]	53/249 (21,3%)	66,69 [45,67; NA]	1,33 [0,88; 2,01] p=0,1803	1,24 [0,90; 1,71] p=0,1814	5,10% [-2,40%; 12,60%] p=0,1792	0,83 [0,57; 1,21] p=0,3301
\geq 75 Jahre	35/104 (33,7%)	52,80 [17,71; NA]	26/107 (24,3%)	46,23 [28,78; NA]	1,58 [0,87; 2,88] p=0,1349	1,39 [0,90; 2,13] p=0,1374	9,40% [-2,80%; 21,50%] p=0,1324	1,09 [0,65; 1,83] p=0,7395
Emotionale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6480								
männlich	43/160 (26,9%)	95,08 [52,80; NA]	37/167 (22,2%)	55,79 [39,88; NA]	1,29 [0,78; 2,14] p=0,3218	1,21 [0,83; 1,78] p=0,3222	4,70% [-4,60%; 14,00%] p=0,3209	0,86 [0,55; 1,36] p=0,5243
weiblich	57/190 (30,0%)	81,74 [54,83; NA]	42/189 (22,2%)	66,69 [49,41; NA]	1,50 [0,94; 2,38] p=0,0852	1,35 [0,96; 1,90] p=0,0873	7,80% [-1,00%; 16,60%] p=0,0835	0,95 [0,63; 1,43] p=0,8040
Emotionale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,5304								
>60 ml/min	55/200 (27,5%)	95,08 [63,80; NA]	47/211 (22,3%)	49,41 [45,67; NA]	1,32 [0,84; 2,07] p=0,2209	1,24 [0,88; 1,73] p=0,2216	5,20% [-3,10%; 13,60%] p=0,2203	0,83 [0,55; 1,24] p=0,3585
\leq 60 ml/min	45/150 (30,0%)	68,83 [44,75; NA]	32/145 (22,1%)	66,69 [29,11; NA]	1,51 [0,90; 2,56] p=0,1216	1,36 [0,92; 2,01] p=0,1243	7,90% [-2,00%; 17,90%] p=0,1189	1,04 [0,66; 1,65] p=0,8560
Emotionale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,0567								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
normal	88/304 (28,9%)	95,08 [63,80; NA]	64/304 (21,1%)	55,79 [46,23; NA]	1,53 [1,05; 2,21] p=0,0247	1,38 [1,04; 1,82] p=0,0258	7,90% [1,00%; 14,70%] p=0,0240	1,03 [0,74; 1,44] p=0,8433
beeinträchtigt	12/46 (26,1%)	NA [50,14; NA]	15/52 (28,8%)	24,97 [7,00; NA]	0,87 [0,36; 2,12] p=0,7615	0,90 [0,47; 1,73] p=0,7608	-2,80% [-20,40%; 14,90%] p=0,7597	0,43 [0,19; 0,94] p=0,0334
Emotionale Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6752								
I	19/69 (27,5%)	NA [NA; NA]	18/67 (26,9%)	49,41 [25,36; NA]	1,03 [0,49; 2,20] p=0,9303	1,02 [0,59; 1,78] p=0,9300	0,70% [-14,30%; 15,60%] p=0,9300	0,76 [0,40; 1,47] p=0,4195
II	37/139 (26,6%)	NA [52,96; NA]	36/160 (22,5%)	55,79 [39,88; NA]	1,25 [0,74; 2,12] p=0,4091	1,18 [0,79; 1,76] p=0,4085	4,10% [-5,70%; 13,90%] p=0,4096	0,93 [0,58; 1,50] p=0,7655
III	44/142 (31,0%)	60,62 [47,93; NA]	25/129 (19,4%)	66,69 [66,69; NA]	1,87 [1,06; 3,28] p=0,0288	1,60 [1,04; 2,46] p=0,0321	11,60% [1,40%; 21,80%] p=0,0260	0,98 [0,59; 1,62] p=0,9288
Emotionale Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,3013								
IgG	56/207 (27,1%)	95,08 [68,83; NA]	43/218 (19,7%)	NA [55,79; NA]	1,51 [0,96; 2,37] p=0,0744	1,37 [0,97; 1,94] p=0,0760	7,30% [-0,70%; 15,40%] p=0,0738	0,92 [0,61; 1,39] p=0,6999
nicht-IgG	24/82 (29,3%)	NA [34,10; NA]	26/83 (31,3%)	39,88 [11,30; NA]	0,91 [0,47; 1,76] p=0,7744	0,93 [0,59; 1,49] p=0,7739	-2,10% [-16,10%; 12,00%] p=0,7737	0,62 [0,35; 1,10] p=0,1045
Emotionale Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,0830								
Hochrisiko	8/53 (15,1%)	NA [NA; NA]	13/45 (28,9%)	46,23 [11,30; NA]	0,44 [0,16; 1,18] p=0,0989	0,52 [0,24; 1,15] p=0,1055	-13,80% [-30,20%; 2,60%] p=0,0988	0,49 [0,20; 1,20] p=0,1172
Standardrisiko	86/261 (33,0%)	81,74 [52,80; NA]	52/257 (20,2%)	NA [45,67; NA]	1,94 [1,30; 2,89] p=0,0011	1,63 [1,21; 2,19] p=0,0013	12,70% [5,20%; 20,20%] p=0,0009	1,11 [0,78; 1,59] p=0,5519
Emotionale Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2896								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
0	17/78 (21,8%)	NA [50,14; NA]	23/99 (23,2%)	46,23 [28,78; NA]	0,92 [0,45; 1,88] p=0,8209	0,94 [0,54; 1,63] p=0,8207	-1,40% [-13,80%; 10,90%] p=0,8199	0,55 [0,29; 1,06] p=0,0747
1-2	83/272 (30,5%)	81,74 [54,08; NA]	56/257 (21,8%)	66,69 [49,41; NA]	1,58 [1,06; 2,33] p=0,0228	1,40 [1,04; 1,88] p=0,0242	8,70% [1,30%; 16,20%] p=0,0216	1,02 [0,72; 1,45] p=0,8933
Emotionale Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,2522								
EMA-Population	82/273 (30,0%)	81,74 [52,96; NA]	58/270 (21,5%)	55,79 [46,23; NA]	1,57 [1,06; 2,31] p=0,0228	1,40 [1,04; 1,87] p=0,0240	8,60% [1,20%; 15,90%] p=0,0220	1,00 [0,70; 1,41] p=0,9827
Nicht EMA-Population	18/77 (23,4%)	NA [63,80; NA]	21/86 (24,4%)	NA [25,10; NA]	0,94 [0,46; 1,94] p=0,8767	0,96 [0,55; 1,66] p=0,8764	-1,00% [-14,10%; 12,10%] p=0,8762	0,64 [0,34; 1,23] p=0,1841
Emotionale Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1233								
Europa	78/289 (27,0%)	95,08 [60,62; NA]	69/295 (23,4%)	55,79 [39,88; NA]	1,21 [0,83; 1,76] p=0,3167	1,15 [0,87; 1,53] p=0,3170	3,60% [-3,40%; 10,60%] p=0,3161	0,79 [0,57; 1,11] p=0,1744
andere	22/61 (36,1%)	NA [23,56; NA]	10/61 (16,4%)	NA [46,23; NA]	2,88 [1,22; 6,77] p=0,0139	2,20 [1,14; 4,25] p=0,0188	19,70% [4,50%; 34,90%] p=0,0113	1,77 [0,82; 3,80] p=0,1433
Emotionale Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,8163								
weiß	84/297 (28,3%)	81,74 [54,83; NA]	69/304 (22,7%)	55,79 [45,67; NA]	1,34 [0,93; 1,94] p=0,1164	1,25 [0,95; 1,64] p=0,1174	5,60% [-1,40%; 12,50%] p=0,1156	0,87 [0,63; 1,21] p=0,4026
andere	16/53 (30,2%)	NA [44,75; NA]	10/52 (19,2%)	NA [NA; NA]	1,82 [0,73; 4,49] p=0,1955	1,57 [0,79; 3,13] p=0,2010	11,00% [-5,40%; 27,30%] p=0,1891	1,30 [0,58; 2,92] p=0,5309
Kognitive Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
Kognitive Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Gesamt	166/350 (47,4%)	22,67 [11,50; 31,84]	134/356 (37,6%)	23,36 [11,76; 25,10]	1,52 [1,12; 2,06] p=0,0069	1,27 [1,07; 1,50] p=0,0072	10,00% [2,80%; 17,20%] p=0,0065	0,98 [0,77; 1,25] p=0,8628
Kognitive Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,2417								
<75 Jahre	107/246 (43,5%)	31,84 [23,39; 51,35]	88/249 (35,3%)	24,71 [17,91; 30,88]	1,41 [0,98; 2,02] p=0,0637	1,23 [0,99; 1,53] p=0,0647	8,20% [-0,40%; 16,70%] p=0,0625	0,86 [0,64; 1,15] p=0,3076
≥75 Jahre	59/104 (56,7%)	7,03 [5,62; 12,35]	46/107 (43,0%)	8,64 [7,00; 23,36]	1,74 [1,01; 3,00] p=0,0465	1,32 [1,00; 1,74] p=0,0483	13,70% [0,40%; 27,10%] p=0,0439	1,18 [0,80; 1,76] p=0,4010
Kognitive Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9116								
männlich	71/160 (44,4%)	23,59 [11,14; 51,35]	59/167 (35,3%)	23,43 [9,23; NA]	1,46 [0,94; 2,28] p=0,0953	1,26 [0,96; 1,64] p=0,0964	9,00% [-1,50%; 19,60%] p=0,0936	0,97 [0,69; 1,39] p=0,8896
weiblich	95/190 (50,0%)	18,00 [9,07; 36,40]	75/189 (39,7%)	18,73 [11,30; 25,10]	1,52 [1,01; 2,28] p=0,0437	1,26 [1,00; 1,58] p=0,0451	10,30% [0,40%; 20,30%] p=0,0423	0,91 [0,66; 1,25] p=0,5634
Kognitive Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,5736								
>60 ml/min	93/200 (46,5%)	27,70 [11,79; 43,83]	81/211 (38,4%)	23,59 [11,86; 29,27]	1,40 [0,94; 2,07] p=0,0966	1,21 [0,97; 1,52] p=0,0972	8,10% [-1,40%; 17,60%] p=0,0953	0,89 [0,66; 1,22] p=0,4722
≤60 ml/min	73/150 (48,7%)	17,28 [8,54; 28,09]	53/145 (36,6%)	23,36 [8,64; 32,95]	1,65 [1,03; 2,62] p=0,0358	1,33 [1,02; 1,74] p=0,0378	12,10% [0,90%; 23,30%] p=0,0340	1,03 [0,72; 1,49] p=0,8609
Kognitive Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,7261								
normal	146/304 (48,0%)	18,30 [11,17; 33,51]	118/304 (38,8%)	18,73 [11,56; 28,02]	1,46 [1,05; 2,01] p=0,0221	1,24 [1,03; 1,49] p=0,0228	9,20% [1,40%; 17,10%] p=0,0214	0,97 [0,76; 1,25] p=0,8115
beeinträchtigt	20/46 (43,5%)	23,39 [6,96; NA]	16/52 (30,8%)	24,77 [7,00; NA]	1,73 [0,76; 3,96] p=0,1951	1,41 [0,84; 2,39] p=0,1961	12,70% [-6,30%; 31,80%] p=0,1908	0,80 [0,40; 1,59] p=0,5162
Kognitive Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0662								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
I	37/69 (53,6%)	18,30 [8,41; 52,37]	36/67 (53,7%)	9,10 [8,28; 18,00]	1,00 [0,51; 1,95] p=0,9899	1,00 [0,73; 1,36] p=0,9899	-0,10% [-16,90%; 16,70%] p=0,9899	0,66 [0,41; 1,07] p=0,0915
II	66/139 (47,5%)	25,07 [8,77; 38,57]	50/160 (31,3%)	32,95 [18,73; NA]	1,99 [1,24; 3,19] p=0,0041	1,52 [1,14; 2,03] p=0,0045	16,20% [5,30%; 27,20%] p=0,0038	1,29 [0,88; 1,88] p=0,1913
III	63/142 (44,4%)	23,39 [9,07; 36,40]	48/129 (37,2%)	17,05 [8,90; 28,02]	1,35 [0,83; 2,19] p=0,2323	1,19 [0,89; 1,59] p=0,2347	7,20% [-4,50%; 18,80%] p=0,2296	0,82 [0,56; 1,21] p=0,3247
Kognitive Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,1219								
IgG	106/207 (51,2%)	17,28 [8,77; 27,70]	84/218 (38,5%)	23,43 [11,34; 29,27]	1,67 [1,14; 2,46] p=0,0087	1,33 [1,07; 1,65] p=0,0092	12,70% [3,30%; 22,10%] p=0,0081	1,03 [0,77; 1,38] p=0,8584
nicht-IgG	34/82 (41,5%)	33,51 [11,14; NA]	35/83 (42,2%)	9,40 [6,31; 33,64]	0,97 [0,52; 1,80] p=0,9271	0,98 [0,69; 1,41] p=0,9268	-0,70% [-15,80%; 14,30%] p=0,9268	0,64 [0,39; 1,05] p=0,0804
Kognitive Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,6132								
Hochrisiko	19/53 (35,8%)	23,59 [5,58; NA]	15/45 (33,3%)	NA [8,28; NA]	1,12 [0,48; 2,58] p=0,7953	1,07 [0,62; 1,86] p=0,7947	2,50% [-16,40%; 21,40%] p=0,7939	1,10 [0,55; 2,20] p=0,7961
Standardrisiko	135/261 (51,7%)	18,30 [11,14; 31,84]	102/257 (39,7%)	17,05 [11,24; 28,02]	1,63 [1,15; 2,31] p=0,0060	1,30 [1,08; 1,58] p=0,0065	12,00% [3,50%; 20,60%] p=0,0056	0,91 [0,70; 1,19] p=0,4784
Kognitive Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1715								
0	34/78 (43,6%)	25,07 [16,20; NA]	44/99 (44,4%)	11,86 [8,44; 30,88]	0,97 [0,53; 1,76] p=0,9097	0,98 [0,70; 1,37] p=0,9096	-0,90% [-15,60%; 13,90%] p=0,9094	0,68 [0,42; 1,08] p=0,1002
1-2	132/272 (48,5%)	18,04 [9,07; 31,84]	90/257 (35,0%)	23,36 [12,19; 29,27]	1,75 [1,23; 2,48] p=0,0017	1,39 [1,13; 1,70] p=0,0020	13,50% [5,20%; 21,80%] p=0,0015	1,06 [0,81; 1,40] p=0,6717

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Kognitive Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,1831								
EMA-Population	129/273 (47,3%)	18,00 [9,07; 31,84]	95/270 (35,2%)	23,59 [11,76; 32,95]	1,65 [1,17; 2,33] p=0,0043	1,34 [1,09; 1,65] p=0,0048	12,10% [3,90%; 20,30%] p=0,0040	1,06 [0,80; 1,39] p=0,6965
Nicht EMA-Population	37/77 (48,1%)	28,09 [11,17; NA]	39/86 (45,3%)	18,00 [8,48; 29,14]	1,11 [0,60; 2,06] p=0,7306	1,06 [0,76; 1,47] p=0,7296	2,70% [-12,60%; 18,00%] p=0,7298	0,67 [0,42; 1,07] p=0,0952
Kognitive Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6049								
Europa	127/289 (43,9%)	24,61 [17,28; 40,08]	105/295 (35,6%)	23,66 [17,05; 29,27]	1,42 [1,02; 1,98] p=0,0394	1,24 [1,01; 1,51] p=0,0401	8,40% [0,40%; 16,30%] p=0,0386	0,95 [0,72; 1,24] p=0,6844
andere	39/61 (63,9%)	8,77 [5,62; 28,09]	29/61 (47,5%)	8,35 [5,72; 11,86]	1,96 [0,95; 4,04] p=0,0695	1,34 [0,97; 1,86] p=0,0731	16,40% [-1,00%; 33,80%] p=0,0646	0,89 [0,54; 1,46] p=0,6382
Kognitive Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,2240								
weiß	136/297 (45,8%)	24,05 [11,79; 35,45]	108/304 (35,5%)	23,66 [17,05; 29,27]	1,53 [1,10; 2,13] p=0,0105	1,29 [1,06; 1,57] p=0,0110	10,30% [2,50%; 18,10%] p=0,0100	0,99 [0,76; 1,28] p=0,9224
andere	30/53 (56,6%)	16,39 [5,52; 28,98]	26/52 (50,0%)	8,35 [5,65; 11,86]	1,30 [0,60; 2,81] p=0,4997	1,13 [0,79; 1,62] p=0,4992	6,60% [-12,40%; 25,60%] p=0,4968	0,73 [0,42; 1,26] p=0,2587
Soziale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10								
Soziale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	131/350 (37,4%)	60,35 [28,02; NA]	114/356 (32,0%)	34,30 [17,91; 61,01]	1,27 [0,93; 1,74] p=0,1296	1,17 [0,95; 1,43] p=0,1314	5,40% [-1,60%; 12,40%] p=0,1294	0,89 [0,69; 1,16] p=0,3877
Soziale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,1099								
<75 Jahre	85/246 (34,6%)	72,05 [48,53; NA]	80/249 (32,1%)	38,01 [17,91; NA]	1,11 [0,77; 1,62] p=0,5677	1,07 [0,84; 1,38] p=0,5674	2,40% [-5,90%; 10,70%] p=0,5672	0,78 [0,57; 1,07] p=0,1286

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥75 Jahre	46/104 (44,2%)	17,51 [8,31; 57,59]	34/107 (31,8%)	34,30 [9,43; NA]	1,70 [0,97; 2,99] p=0,0629	1,39 [0,98; 1,98] p=0,0653	12,50% [-0,50%; 25,50%] p=0,0604	1,19 [0,76; 1,86] p=0,4434
Soziale Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9046								
männlich	53/160 (33,1%)	61,27 [30,23; NA]	45/167 (26,9%)	61,01 [25,43; NA]	1,34 [0,83; 2,16] p=0,2235	1,23 [0,88; 1,72] p=0,2242	6,20% [-3,70%; 16,10%] p=0,2223	0,90 [0,59; 1,35] p=0,5957
weiblich	78/190 (41,1%)	48,36 [17,02; 81,74]	69/189 (36,5%)	25,10 [11,43; 34,56]	1,21 [0,80; 1,83] p=0,3646	1,12 [0,87; 1,45] p=0,3648	4,50% [-5,30%; 14,30%] p=0,3634	0,88 [0,63; 1,23] p=0,4519
Soziale Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,2272								
>60 ml/min	73/200 (36,5%)	81,74 [28,16; NA]	72/211 (34,1%)	34,23 [17,05; NA]	1,11 [0,74; 1,66] p=0,6147	1,07 [0,82; 1,39] p=0,6142	2,40% [-6,90%; 11,60%] p=0,6143	0,81 [0,58; 1,13] p=0,2060
≤60 ml/min	58/150 (38,7%)	41,00 [17,84; 68,83]	42/145 (29,0%)	34,56 [12,12; NA]	1,55 [0,95; 2,52] p=0,0790	1,33 [0,96; 1,85] p=0,0814	9,70% [-1,00%; 20,40%] p=0,0765	1,04 [0,69; 1,55] p=0,8587
Soziale Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,1778								
normal	113/304 (37,2%)	61,27 [28,02; NA]	95/304 (31,3%)	34,56 [25,10; NA]	1,30 [0,93; 1,82] p=0,1242	1,19 [0,95; 1,49] p=0,1251	5,90% [-1,60%; 13,40%] p=0,1231	0,94 [0,71; 1,25] p=0,6942
beeinträchtigt	18/46 (39,1%)	41,00 [8,38; NA]	19/52 (36,5%)	9,33 [3,06; NA]	1,12 [0,49; 2,53] p=0,7927	1,07 [0,64; 1,78] p=0,7915	2,60% [-16,60%; 21,80%] p=0,7918	0,58 [0,30; 1,14] p=0,1130
Soziale Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6856								
I	28/69 (40,6%)	60,35 [18,76; NA]	27/67 (40,3%)	25,10 [9,96; NA]	1,01 [0,51; 2,01] p=0,9734	1,01 [0,67; 1,51] p=0,9734	0,30% [-16,20%; 16,80%] p=0,9733	0,68 [0,39; 1,17] p=0,1581
II	46/139 (33,1%)	72,05 [28,02; NA]	47/160 (29,4%)	38,01 [18,59; NA]	1,19 [0,73; 1,94] p=0,4892	1,13 [0,80; 1,58] p=0,4882	3,70% [-6,80%; 14,30%] p=0,4891	0,91 [0,60; 1,39] p=0,6700

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
III	57/142 (40,1%)	34,10 [11,79; NA]	40/129 (31,0%)	34,30 [9,00; NA]	1,49 [0,90; 2,46] p=0,1180	1,29 [0,93; 1,79] p=0,1212	9,10% [-2,20%; 20,50%] p=0,1146	0,93 [0,62; 1,41] p=0,7427
Soziale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,5293								
IgG	81/207 (39,1%)	57,59 [23,46; 81,74]	71/218 (32,6%)	32,95 [12,71; NA]	1,33 [0,89; 1,98] p=0,1588	1,20 [0,93; 1,55] p=0,1594	6,60% [-2,50%; 15,70%] p=0,1578	0,89 [0,64; 1,23] p=0,4640
nicht-IgG	33/82 (40,2%)	34,10 [8,41; NA]	33/83 (39,8%)	11,43 [5,82; 34,56]	1,02 [0,55; 1,90] p=0,9495	1,01 [0,70; 1,47] p=0,9493	0,50% [-14,50%; 15,40%] p=0,9493	0,76 [0,46; 1,25] p=0,2733
Soziale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,2294								
Hochrisiko	15/53 (28,3%)	72,05 [11,79; NA]	17/45 (37,8%)	11,43 [3,38; NA]	0,65 [0,28; 1,52] p=0,3213	0,75 [0,42; 1,32] p=0,3202	-9,50% [-28,10%; 9,20%] p=0,3193	0,61 [0,30; 1,25] p=0,1731
Standardrisiko	103/261 (39,5%)	60,35 [28,02; NA]	76/257 (29,6%)	34,56 [25,43; NA]	1,55 [1,08; 2,24] p=0,0180	1,33 [1,05; 1,70] p=0,0190	9,90% [1,70%; 18,00%] p=0,0173	1,00 [0,74; 1,36] p=0,9722
Soziale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2841								
0	35/78 (44,9%)	28,16 [11,79; 61,27]	33/99 (33,3%)	34,23 [16,56; NA]	1,63 [0,88; 3,00] p=0,1182	1,35 [0,93; 1,95] p=0,1169	11,50% [-2,90%; 26,00%] p=0,1169	1,02 [0,62; 1,66] p=0,9445
1-2	96/272 (35,3%)	72,05 [34,10; NA]	81/257 (31,5%)	38,01 [17,91; NA]	1,19 [0,82; 1,70] p=0,3580	1,12 [0,88; 1,43] p=0,3586	3,80% [-4,30%; 11,80%] p=0,3568	0,84 [0,62; 1,14] p=0,2585
Soziale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,2649								
EMA-Population	101/273 (37,0%)	57,59 [23,75; NA]	81/270 (30,0%)	34,56 [25,43; NA]	1,37 [0,96; 1,96] p=0,0845	1,23 [0,97; 1,57] p=0,0857	7,00% [-0,90%; 14,90%] p=0,0833	0,96 [0,71; 1,30] p=0,7976
Nicht EMA-Population	30/77 (39,0%)	61,27 [17,22; NA]	33/86 (38,4%)	18,59 [9,00; NA]	1,02 [0,55; 1,93] p=0,9387	1,01 [0,69; 1,50] p=0,9385	0,60% [-14,40%; 15,60%] p=0,9386	0,70 [0,42; 1,17] p=0,1691

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Soziale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8418								
Europa	109/289 (37,7%)	48,53 [23,46; NA]	97/295 (32,9%)	34,23 [17,91; 61,01]	1,24 [0,88; 1,74] p=0,2219	1,15 [0,92; 1,43] p=0,2223	4,80% [-2,90%; 12,60%] p=0,2210	0,90 [0,68; 1,19] p=0,4501
andere	22/61 (36,1%)	72,05 [60,35; NA]	17/61 (27,9%)	NA [11,20; NA]	1,46 [0,68; 3,14] p=0,3337	1,29 [0,77; 2,19] p=0,3349	8,20% [-8,30%; 24,70%] p=0,3298	0,90 [0,46; 1,74] p=0,7501
Soziale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,9040								
weiß	113/297 (38,0%)	48,53 [23,46; NA]	102/304 (33,6%)	32,95 [17,05; 49,41]	1,22 [0,87; 1,70] p=0,2508	1,13 [0,92; 1,41] p=0,2511	4,50% [-3,20%; 12,20%] p=0,2501	0,89 [0,68; 1,17] p=0,3985
andere	18/53 (34,0%)	72,05 [60,35; NA]	12/52 (23,1%)	NA [11,20; NA]	1,71 [0,73; 4,05] p=0,2192	1,47 [0,79; 2,74] p=0,2235	10,90% [-6,30%; 28,00%] p=0,2132	0,97 [0,45; 2,08] p=0,9287

Verträglichkeit - UE – Gesamtraten

Tabelle 4-220 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt UE, Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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: Gesamt								
Gesamt	338/346 (97,7%)	0,20 [0,13; 0,26]	342/354 (96,6%)	0,26 [0,26; 0,33]	1,48 [0,60; 3,66] p=0,3881	1,01 [0,99; 1,04] p=0,3910	1,10% [-1,40%; 3,60%] p=0,3895	1,30 [1,09; 1,54] p=0,0027
Jegliche UE, Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,2690								
<65 Jahre	31/36 (86,1%)	0,48 [0,26; 0,82]	21/24 (87,5%)	0,51 [0,30; 1,38]	0,89 [0,19; 4,11] p=0,8778	0,98 [0,81; 1,20] p=0,8755	-1,40% [-18,80%; 16,00%] p=0,8757	1,06 [0,60; 1,88] p=0,8488

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
65-<75 Jahre	205/208 (98,6%)	0,20 [0,13; 0,26]	215/224 (96,0%)	0,26 [0,26; 0,30]	2,86 [0,76; 10,71] p=0,1040	1,03 [0,99; 1,06] p=0,0987	2,60% [-0,50%; 5,60%] p=0,0968	1,17 [0,95; 1,44] p=0,1351
≥75 Jahre	102/102 (100,0%)	0,10 [0,03; 0,23]	106/106 (100,0%)	0,26 [0,23; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,67 [1,23; 2,28] p=0,0011
Jegliche UE, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9620								
männlich	154/159 (96,9%)	0,23 [0,10; 0,26]	159/166 (95,8%)	0,26 [0,26; 0,36]	1,36 [0,42; 4,36] p=0,6089	1,01 [0,97; 1,05] p=0,6074	1,10% [-3,00%; 5,20%] p=0,6071	1,19 [0,94; 1,51] p=0,1537
weiblich	184/187 (98,4%)	0,20 [0,10; 0,26]	183/188 (97,3%)	0,26 [0,26; 0,36]	1,68 [0,40; 7,12] p=0,4801	1,01 [0,98; 1,04] p=0,4795	1,10% [-1,90%; 4,00%] p=0,4789	1,21 [0,97; 1,52] p=0,0943
Jegliche UE, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,6132								
>60 ml/min	195/200 (97,5%)	0,16 [0,10; 0,26]	200/210 (95,2%)	0,26 [0,26; 0,36]	1,95 [0,66; 5,81] p=0,2233	1,02 [0,99; 1,06] p=0,2200	2,30% [-1,30%; 5,90%] p=0,2185	1,25 [1,00; 1,54] p=0,0451
≤60 ml/min	143/146 (97,9%)	0,23 [0,10; 0,26]	142/144 (98,6%)	0,26 [0,26; 0,36]	0,67 [0,11; 4,08] p=0,6637	0,99 [0,96; 1,02] p=0,6628	-0,70% [-3,70%; 2,30%] p=0,6626	1,14 [0,89; 1,48] p=0,3013
Jegliche UE, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,3829								
normal	294/301 (97,7%)	0,16 [0,10; 0,26]	295/303 (97,4%)	0,26 [0,26; 0,36]	1,14 [0,41; 3,18] p=0,8039	1,00 [0,98; 1,03] p=0,8037	0,30% [-2,20%; 2,80%] p=0,8037	1,15 [0,96; 1,37] p=0,1221
beeinträchtigt	44/45 (97,8%)	0,26 [0,13; 0,30]	47/51 (92,2%)	0,26 [0,20; 0,43]	3,75 [0,40; 34,81] p=0,2185	1,06 [0,97; 1,16] p=0,2041	5,60% [-2,90%; 14,20%] p=0,1972	1,48 [0,95; 2,32] p=0,0832
Jegliche UE, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1095								
I	64/68 (94,1%)	0,13 [0,03; 0,26]	66/67 (98,5%)	0,26 [0,20; 0,43]	0,24 [0,03; 2,23] p=0,1785	0,95 [0,89; 1,02] p=0,1780	-4,40% [-10,70%; 1,90%] p=0,1721	0,98 [0,67; 1,44] p=0,9292
II	138/139 (99,3%)	0,13 [0,10; 0,26]	153/160 (95,6%)	0,26 [0,26; 0,30]	6,31 [0,77; 51,97] p=0,0511	1,04 [1,00; 1,08] p=0,0413	3,70% [0,20%; 7,10%] p=0,0388	1,57 [1,22; 2,03] p=0,0005

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
III	136/139 (97,8%)	0,26 [0,16; 0,30]	123/127 (96,9%)	0,26 [0,26; 0,39]	1,47 [0,32; 6,72] p=0,6146	1,01 [0,97; 1,05] p=0,6170	1,00% [-2,90%; 4,90%] p=0,6166	1,07 [0,82; 1,40] p=0,6056
Jegliche UE, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,2303								
IgG	198/204 (97,1%)	0,26 [0,20; 0,26]	210/217 (96,8%)	0,26 [0,26; 0,30]	1,10 [0,36; 3,33] p=0,8662	1,00 [0,97; 1,04] p=0,8658	0,30% [-3,00%; 3,60%] p=0,8658	1,00 [0,81; 1,23] p=0,9812
nicht-IgG	80/81 (98,8%)	0,20 [0,03; 0,26]	80/83 (96,4%)	0,26 [0,26; 0,36]	3,00 [0,31; 29,46] p=0,3247	1,02 [0,98; 1,07] p=0,3218	2,40% [-2,30%; 7,10%] p=0,3190	1,28 [0,91; 1,80] p=0,1586
Jegliche UE, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,9743								
Hochrisiko	53/53 (100,0%)	0,10 [0,03; 0,39]	41/44 (93,2%)	0,26 [0,13; 0,39]	NA [NA; NA] NA	1,07 [0,99; 1,16] p=0,0833	6,80% [-0,60%; 14,30%] p=0,0728	1,21 [0,77; 1,88] p=0,4073
Standardrisiko	251/258 (97,3%)	0,20 [0,13; 0,26]	248/256 (96,9%)	0,26 [0,26; 0,36]	1,16 [0,41; 3,24] p=0,7817	1,00 [0,97; 1,03] p=0,7816	0,40% [-2,50%; 3,30%] p=0,7815	1,23 [1,02; 1,49] p=0,0330
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3684								
0	78/78 (100,0%)	0,10 [0,03; 0,23]	97/98 (99,0%)	0,26 [0,20; 0,33]	NA [NA; NA] NA	1,01 [0,99; 1,03] p=0,3173	1,00% [-1,00%; 3,00%] p=0,3148	1,46 [1,05; 2,04] p=0,0247
1-2	260/268 (97,0%)	0,23 [0,16; 0,26]	245/256 (95,7%)	0,28 [0,26; 0,36]	1,46 [0,58; 3,69] p=0,4224	1,01 [0,98; 1,05] p=0,4242	1,30% [-1,90%; 4,50%] p=0,4235	1,17 [0,97; 1,41] p=0,1088
Jegliche UE, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,9945								
EMA- Population	264/271 (97,4%)	0,20 [0,13; 0,26]	262/269 (97,4%)	0,26 [0,26; 0,36]	1,01 [0,35; 2,91] p=0,9888	1,00 [0,97; 1,03] p=0,9888	0,00% [-2,70%; 2,70%] p=0,9888	1,20 [0,99; 1,44] p=0,0606
Nicht EMA- Population	74/75 (98,7%)	0,20 [0,10; 0,26]	80/85 (94,1%)	0,26 [0,26; 0,36]	4,63 [0,53; 40,51] p=0,1319	1,05 [0,99; 1,11] p=0,1187	4,50% [-1,10%; 10,20%] p=0,1136	1,22 [0,86; 1,72] p=0,2691
Jegliche UE, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0521								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Europa	278/286 (97,2%)	0,26 [0,23; 0,26]	282/293 (96,2%)	0,33 [0,26; 0,39]	1,35 [0,54; 3,42] p=0,5185	1,01 [0,98; 1,04] p=0,5175	1,00% [-1,90%; 3,90%] p=0,5172	1,14 [0,95; 1,36] p=0,1573
andere	60/60 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,10]	60/61 (98,4%)	0,13 [0,07; 0,20]	NA [NA; NA] NA	1,02 [0,98; 1,05] p=0,3173	1,60% [-1,50%; 4,80%] p=0,3133	2,00 [1,30; 3,08] p=0,0016
Jegliche UE, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,0130								
weiß	285/293 (97,3%)	0,26 [0,20; 0,26]	291/302 (96,4%)	0,30 [0,26; 0,36]	1,35 [0,53; 3,40] p=0,5274	1,01 [0,98; 1,04] p=0,5263	0,90% [-1,90%; 3,70%] p=0,5260	1,13 [0,94; 1,35] p=0,1826
andere	53/53 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,07]	51/52 (98,1%)	0,12 [0,07; 0,20]	NA [NA; NA] NA	1,02 [0,98; 1,06] p=0,3173	1,90% [-1,80%; 5,70%] p=0,3126	2,40 [1,50; 3,85] p=0,0003
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	291/346 (84,1%)	0,61 [0,49; 0,95]	277/354 (78,2%)	0,95 [0,72; 1,08]	1,49 [1,01; 2,19] p=0,0456	1,07 [1,00; 1,15] p=0,0451	5,90% [0,20%; 11,60%] p=0,0439	1,07 [0,90; 1,27] p=0,4586
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,2048								
<65 Jahre	25/36 (69,4%)	3,81 [0,76; 8,97]	16/24 (66,7%)	1,86 [0,89; NA]	1,14 [0,38; 3,43] p=0,8222	1,04 [0,73; 1,49] p=0,8223	2,80% [-21,30%; 26,90%] p=0,8215	1,04 [0,55; 1,97] p=0,9088
65-<75 Jahre	173/208 (83,2%)	0,90 [0,49; 1,28]	171/224 (76,3%)	0,95 [0,72; 1,15]	1,53 [0,95; 2,47] p=0,0784	1,09 [0,99; 1,20] p=0,0774	6,80% [-0,70%; 14,40%] p=0,0756	0,96 [0,77; 1,20] p=0,6943
≥75 Jahre	93/102 (91,2%)	0,49 [0,43; 0,49]	90/106 (84,9%)	0,72 [0,49; 0,95]	1,84 [0,77; 4,37] p=0,1655	1,07 [0,97; 1,19] p=0,1644	6,30% [-2,50%; 15,00%] p=0,1606	1,36 [1,00; 1,85] p=0,0480
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8145								
männlich	128/159 (80,5%)	0,72 [0,49; 1,18]	125/166 (75,3%)	1,00 [0,72; 1,58]	1,35 [0,80; 2,29] p=0,2597	1,07 [0,95; 1,20] p=0,2588	5,20% [-3,80%; 14,20%] p=0,2572	1,07 [0,83; 1,39] p=0,5997

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
weiblich	163/187 (87,2%)	0,53 [0,49; 1,05]	152/188 (80,9%)	0,85 [0,72; 1,02]	1,61 [0,92; 2,82] p=0,0958	1,08 [0,99; 1,18] p=0,0965	6,30% [-1,10%; 13,70%] p=0,0940	1,01 [0,80; 1,27] p=0,9547
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,8802								
>60 ml/min	162/200 (81,0%)	0,94 [0,49; 2,07]	157/210 (74,8%)	1,07 [0,72; 1,48]	1,44 [0,90; 2,31] p=0,1291	1,08 [0,98; 1,20] p=0,1285	6,20% [-1,80%; 14,20%] p=0,1267	1,00 [0,80; 1,26] p=0,9732
≤ 60 ml/min	129/146 (88,4%)	0,49 [0,49; 0,62]	120/144 (83,3%)	0,72 [0,49; 0,95]	1,52 [0,78; 2,96] p=0,2204	1,06 [0,96; 1,17] p=0,2215	5,00% [-3,00%; 13,00%] p=0,2189	1,08 [0,83; 1,41] p=0,5521
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,5006								
normal	254/301 (84,4%)	0,72 [0,49; 1,05]	234/303 (77,2%)	0,95 [0,72; 1,12]	1,59 [1,06; 2,40] p=0,0257	1,09 [1,01; 1,18] p=0,0261	7,20% [0,90%; 13,40%] p=0,0249	1,06 [0,88; 1,28] p=0,5369
beeinträchtigt	37/45 (82,2%)	0,49 [0,39; 0,92]	43/51 (84,3%)	0,72 [0,49; 1,08]	0,86 [0,29; 2,52] p=0,7849	0,97 [0,81; 1,17] p=0,7847	-2,10% [-17,10%; 12,90%] p=0,7844	0,95 [0,59; 1,50] p=0,8146
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8133								
I	50/68 (73,5%)	2,50 [0,72; 6,24]	47/67 (70,1%)	2,10 [0,95; 7,13]	1,18 [0,56; 2,50] p=0,6636	1,05 [0,85; 1,29] p=0,6628	3,40% [-11,80%; 18,50%] p=0,6622	0,98 [0,65; 1,48] p=0,9271
II	117/139 (84,2%)	0,53 [0,49; 0,95]	126/160 (78,8%)	0,95 [0,72; 1,18]	1,44 [0,79; 2,60] p=0,2314	1,07 [0,96; 1,19] p=0,2271	5,40% [-3,40%; 14,20%] p=0,2258	1,10 [0,84; 1,43] p=0,4861
III	124/139 (89,2%)	0,49 [0,49; 0,59]	104/127 (81,9%)	0,72 [0,49; 0,95]	1,83 [0,91; 3,68] p=0,0890	1,09 [0,99; 1,20] p=0,0939	7,30% [-1,10%; 15,80%] p=0,0897	1,01 [0,77; 1,33] p=0,9462
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,1561								
IgG	163/204 (79,9%)	0,62 [0,49; 1,18]	169/217 (77,9%)	0,95 [0,69; 1,05]	1,13 [0,71; 1,80] p=0,6120	1,03 [0,93; 1,13] p=0,6112	2,00% [-5,80%; 9,80%] p=0,6111	0,94 [0,74; 1,17] p=0,5599
nicht-IgG	73/81 (90,1%)	0,69 [0,49; 1,15]	65/83 (78,3%)	1,05 [0,72; 1,97]	2,53 [1,03; 6,20] p=0,0390	1,15 [1,01; 1,32] p=0,0402	11,80% [0,80%; 22,80%] p=0,0352	1,19 [0,83; 1,69] p=0,3425

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,0104								
Hochrisiko	50/53 (94,3%)	0,49 [0,39; 0,53]	31/44 (70,5%)	0,72 [0,46; 3,25]	6,99 [1,84; 26,50] p=0,0017	1,34 [1,09; 1,64] p=0,0047	23,90% [9,00%; 38,70%] p=0,0016	1,70 [1,07; 2,70] p=0,0243
Standardrisiko	212/258 (82,2%)	0,79 [0,49; 1,18]	209/256 (81,6%)	0,85 [0,72; 0,95]	1,04 [0,66; 1,62] p=0,8761	1,01 [0,93; 1,09] p=0,8760	0,50% [-6,10%; 7,20%] p=0,8760	0,87 [0,71; 1,06] p=0,1659
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,8929								
0	65/78 (83,3%)	0,49 [0,46; 0,72]	76/98 (77,6%)	0,90 [0,53; 1,31]	1,45 [0,68; 3,10] p=0,3411	1,07 [0,93; 1,24] p=0,3330	5,80% [-5,90%; 17,50%] p=0,3323	1,18 [0,83; 1,67] p=0,3546
1-2	226/268 (84,3%)	0,72 [0,49; 1,15]	201/256 (78,5%)	0,95 [0,72; 1,08]	1,47 [0,94; 2,30] p=0,0871	1,07 [0,99; 1,17] p=0,0889	5,80% [-0,80%; 12,50%] p=0,0868	1,00 [0,82; 1,23] p=0,9634
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,2257								
EMA-Population	230/271 (84,9%)	0,53 [0,49; 0,95]	211/269 (78,4%)	0,95 [0,72; 1,08]	1,54 [0,99; 2,40] p=0,0537	1,08 [1,00; 1,17] p=0,0545	6,40% [-0,10%; 12,90%] p=0,0527	1,10 [0,91; 1,34] p=0,3165
Nicht EMA-Population	61/75 (81,3%)	0,72 [0,49; 2,89]	66/85 (77,6%)	0,95 [0,49; 1,18]	1,25 [0,58; 2,72] p=0,5665	1,05 [0,90; 1,23] p=0,5635	3,70% [-8,80%; 16,20%] p=0,5632	0,83 [0,57; 1,21] p=0,3383
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1062								
Europa	233/286 (81,5%)	0,94 [0,53; 1,97]	224/293 (76,5%)	0,95 [0,82; 1,18]	1,35 [0,91; 2,02] p=0,1391	1,07 [0,98; 1,16] p=0,1390	5,00% [-1,60%; 11,60%] p=0,1376	0,98 [0,81; 1,19] p=0,8144
andere	58/60 (96,7%)	0,44 [0,26; 0,49]	53/61 (86,9%)	0,49 [0,36; 0,79]	4,38 [0,89; 21,54] p=0,0517	1,11 [1,00; 1,24] p=0,0534	9,80% [0,20%; 19,40%] p=0,0461	1,47 [1,00; 2,18] p=0,0507
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,1262								
weiß	240/293 (81,9%)	0,82 [0,53; 1,51]	232/302 (76,8%)	0,95 [0,85; 1,18]	1,37 [0,92; 2,04] p=0,1256	1,07 [0,98; 1,16] p=0,1254	5,10% [-1,40%; 11,60%] p=0,1240	0,98 [0,81; 1,19] p=0,8322

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	51/53 (96,2%)	0,43 [0,26; 0,49]	45/52 (86,5%)	0,46 [0,33; 0,72]	3,97 [0,78; 20,08] p=0,0776	1,11 [0,99; 1,25] p=0,0824	9,70% [-0,90%; 20,30%] p=0,0733	1,46 [0,96; 2,22] p=0,0777
Schwerwiegende UE								
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	186/346 (53,8%)	35,91 [23,46; 52,27]	117/354 (33,1%)	41,13 [41,13; NA]	2,46 [1,79; 3,38] p<0,0001	1,62 [1,36; 1,93] p<0,0001	20,60% [13,60%; 27,60%] p<0,0001	1,17 [0,91; 1,50] p=0,2164
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,7239								
<65 Jahre	14/36 (38,9%)	63,28 [25,99; NA]	6/24 (25,0%)	NA [NA; NA]	1,91 [0,61; 5,98] p=0,2676	1,56 [0,70; 3,48] p=0,2820	13,90% [-9,60%; 37,40%] p=0,2473	1,06 [0,38; 2,97] p=0,9178
65-<75 Jahre	104/208 (50,0%)	53,59 [30,98; 69,58]	67/224 (29,9%)	41,13 [41,13; NA]	2,34 [1,58; 3,48] p<0,0001	1,67 [1,31; 2,13] p<0,0001	20,10% [11,00%; 29,20%] p<0,0001	1,14 [0,81; 1,58] p=0,4582
≥75 Jahre	68/102 (66,7%)	8,84 [3,32; 28,98]	44/106 (41,5%)	NA [9,99; NA]	2,82 [1,60; 4,96] p=0,0003	1,61 [1,23; 2,09] p=0,0004	25,20% [12,10%; 38,30%] p=0,0002	1,30 [0,87; 1,95] p=0,2034
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2886								
männlich	90/159 (56,6%)	30,98 [10,88; 47,44]	53/166 (31,9%)	41,13 [NA; NA]	2,78 [1,77; 4,37] p<0,0001	1,77 [1,37; 2,30] p<0,0001	24,70% [14,20%; 35,10%] p<0,0001	1,38 [0,96; 1,98] p=0,0777
weiblich	96/187 (51,3%)	45,11 [23,46; 61,44]	64/188 (34,0%)	45,47 [NA; NA]	2,04 [1,35; 3,10] p=0,0007	1,51 [1,18; 1,92] p=0,0009	17,30% [7,40%; 27,20%] p=0,0006	1,00 [0,71; 1,42] p=0,9818
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,0313								
>60 ml/min	105/200 (52,5%)	35,81 [25,99; 56,97]	54/210 (25,7%)	41,13 [41,13; NA]	3,19 [2,11; 4,84] p<0,0001	2,04 [1,57; 2,66] p<0,0001	26,80% [17,70%; 35,90%] p<0,0001	1,41 [0,99; 2,01] p=0,0569
≤60 ml/min	81/146 (55,5%)	39,00 [12,75; 58,09]	63/144 (43,8%)	NA [9,56; NA]	1,60 [1,01; 2,55] p=0,0462	1,27 [1,00; 1,60] p=0,0480	11,70% [0,30%; 23,20%] p=0,0443	0,95 [0,67; 1,35] p=0,7729
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,5919								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
normal	161/301 (53,5%)	35,91 [25,99; 52,47]	97/303 (32,0%)	41,13 [NA; NA]	2,44 [1,75; 3,40] p<0,0001	1,67 [1,38; 2,03] p<0,0001	21,50% [13,80%; 29,20%] p<0,0001	1,18 [0,90; 1,55] p=0,2347
beeinträchtigt	25/45 (55,6%)	52,27 [2,69; NA]	20/51 (39,2%)	45,47 [7,52; NA]	1,94 [0,86; 4,37] p=0,1112	1,42 [0,92; 2,18] p=0,1125	16,30% [-3,40%; 36,10%] p=0,1050	1,14 [0,61; 2,12] p=0,6907
Schwerwiegende UE, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3509								
I	30/68 (44,1%)	56,02 [37,06; NA]	14/67 (20,9%)	41,13 [NA; NA]	2,99 [1,40; 6,38] p=0,0041	2,11 [1,23; 3,61] p=0,0064	23,20% [7,90%; 38,50%] p=0,0029	1,35 [0,68; 2,69] p=0,3888
II	77/139 (55,4%)	29,57 [17,02; 52,27]	50/160 (31,3%)	45,47 [NA; NA]	2,73 [1,70; 4,38] p<0,0001	1,77 [1,35; 2,33] p<0,0001	24,10% [13,20%; 35,10%] p<0,0001	1,33 [0,90; 1,95] p=0,1519
III	79/139 (56,8%)	25,99 [9,56; 59,10]	53/127 (41,7%)	NA [10,22; NA]	1,84 [1,13; 2,99] p=0,0140	1,36 [1,06; 1,75] p=0,0161	15,10% [3,20%; 27,00%] p=0,0128	0,97 [0,67; 1,40] p=0,8560
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,5778								
IgG	111/204 (54,4%)	30,98 [17,02; 52,27]	78/217 (35,9%)	41,13 [NA; NA]	2,13 [1,44; 3,14] p=0,0001	1,51 [1,22; 1,88] p=0,0002	18,50% [9,10%; 27,80%] p=0,0001	1,09 [0,80; 1,49] p=0,5780
nicht-IgG	45/81 (55,6%)	35,81 [9,56; 56,02]	27/83 (32,5%)	45,47 [NA; NA]	2,59 [1,37; 4,89] p=0,0031	1,71 [1,18; 2,46] p=0,0042	23,00% [8,20%; 37,80%] p=0,0023	1,22 [0,72; 2,03] p=0,4597
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,6082								
Hochrisiko	28/53 (52,8%)	56,97 [1,45; NA]	14/44 (31,8%)	NA [NA; NA]	2,40 [1,04; 5,52] p=0,0386	1,66 [1,00; 2,74] p=0,0476	21,00% [1,80%; 40,20%] p=0,0323	1,56 [0,81; 3,01] p=0,1855
Standardrisiko	141/258 (54,7%)	37,06 [25,99; 52,47]	86/256 (33,6%)	45,47 [NA; NA]	2,38 [1,67; 3,40] p<0,0001	1,63 [1,32; 2,00] p<0,0001	21,10% [12,70%; 29,40%] p<0,0001	1,09 [0,81; 1,46] p=0,5705
Schwerwiegende UE, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6310								
0	33/78 (42,3%)	NA [21,06; NA]	26/98 (26,5%)	45,47 [NA; NA]	2,03 [1,08; 3,83] p=0,0281	1,59 [1,05; 2,42] p=0,0291	15,80% [1,80%; 29,80%] p=0,0274	1,17 [0,67; 2,04] p=0,5917

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
1-2	153/268 (57,1%)	30,98 [15,44; 45,11]	91/256 (35,5%)	41,13 [NA; NA]	2,41 [1,70; 3,43] p<0,0001	1,61 [1,32; 1,95] p<0,0001	21,50% [13,20%; 29,90%] p<0,0001	1,14 [0,86; 1,51] p=0,3598
Schwerwiegende UE, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,4191								
EMA-Population	154/271 (56,8%)	29,14 [15,21; 45,08]	93/269 (34,6%)	45,47 [NA; NA]	2,49 [1,76; 3,53] p<0,0001	1,64 [1,35; 2,00] p<0,0001	22,30% [14,10%; 30,40%] p<0,0001	1,22 [0,93; 1,61] p=0,1571
Nicht EMA-Population	32/75 (42,7%)	71,39 [42,71; NA]	24/85 (28,2%)	41,13 [NA; NA]	1,89 [0,98; 3,65] p=0,0569	1,51 [0,98; 2,32] p=0,0590	14,40% [-0,30%; 29,20%] p=0,0548	0,93 [0,52; 1,69] p=0,8215
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7119								
Europa	148/286 (51,7%)	42,71 [23,46; 58,09]	92/293 (31,4%)	41,13 [41,13; NA]	2,34 [1,67; 3,29] p<0,0001	1,65 [1,34; 2,02] p<0,0001	20,30% [12,50%; 28,20%] p<0,0001	1,22 [0,92; 1,61] p=0,1593
andere	38/60 (63,3%)	29,14 [5,52; 45,08]	25/61 (41,0%)	NA [4,40; NA]	2,49 [1,20; 5,17] p=0,0143	1,54 [1,08; 2,21] p=0,0170	22,30% [5,00%; 39,70%] p=0,0116	0,97 [0,56; 1,71] p=0,9246
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,6265								
weiß	153/293 (52,2%)	42,71 [25,99; 56,02]	99/302 (32,8%)	41,13 [41,13; NA]	2,24 [1,61; 3,12] p<0,0001	1,59 [1,31; 1,94] p<0,0001	19,40% [11,60%; 27,20%] p<0,0001	1,13 [0,86; 1,48] p=0,3862
andere	33/53 (62,3%)	28,06 [2,10; 53,59]	18/52 (34,6%)	NA [8,12; NA]	3,12 [1,41; 6,91] p=0,0048	1,80 [1,17; 2,76] p=0,0072	27,60% [9,30%; 46,00%] p=0,0032	1,39 [0,75; 2,56] p=0,2931
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	31/346 (9,0%)	NA [NA; NA]	33/354 (9,3%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,57; 1,62] p=0,8723	0,96 [0,61; 1,53] p=0,8726	-0,30% [-4,50%; 3,80%] p=0,8722	0,48 [0,26; 0,86] p=0,0134
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,5967								
<65 Jahre	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	2,09 [0,20; 21,38] p=0,5296	2,00 [0,22; 18,11] p=0,5375	4,20% [-7,90%; 16,20%] p=0,4983	0,75 [0,05; 11,93] p=0,8358

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
65-<75 Jahre	16/208 (7,7%)	NA [NA; NA]	15/224 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,56; 2,41] p=0,6890	1,15 [0,58; 2,26] p=0,6888	1,00% [-3,90%; 5,90%] p=0,6893	0,53 [0,23; 1,25] p=0,1490
≥75 Jahre	12/102 (11,8%)	NA [NA; NA]	17/106 (16,0%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,32; 1,55] p=0,3749	0,73 [0,37; 1,46] p=0,3768	-4,30% [-13,60%; 5,10%] p=0,3717	0,45 [0,19; 1,03] p=0,0584
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2494								
männlich	14/159 (8,8%)	NA [NA; NA]	20/166 (12,0%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,34; 1,45] p=0,3404	0,73 [0,38; 1,40] p=0,3424	-3,20% [-9,90%; 3,40%] p=0,3375	0,38 [0,17; 0,87] p=0,0215
weiblich	17/187 (9,1%)	NA [NA; NA]	13/188 (6,9%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,63; 2,86] p=0,4380	1,31 [0,66; 2,63] p=0,4392	2,20% [-3,30%; 7,70%] p=0,4372	0,66 [0,28; 1,54] p=0,3328
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,8368								
>60 ml/min	15/200 (7,5%)	NA [NA; NA]	16/210 (7,6%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,47; 2,04] p=0,9637	0,98 [0,50; 1,94] p=0,9636	-0,10% [-5,20%; 5,00%] p=0,9636	0,50 [0,21; 1,17] p=0,1086
≤60 ml/min	16/146 (11,0%)	NA [NA; NA]	17/144 (11,8%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,45; 1,90] p=0,8207	0,93 [0,49; 1,76] p=0,8205	-0,80% [-8,20%; 6,50%] p=0,8204	0,47 [0,21; 1,05] p=0,0662
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,6272								
normal	26/301 (8,6%)	NA [NA; NA]	26/303 (8,6%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,57; 1,78] p=0,9801	1,01 [0,60; 1,69] p=0,9801	0,10% [-4,40%; 4,50%] p=0,9801	0,51 [0,27; 0,97] p=0,0401
beeinträchtigt	5/45 (11,1%)	NA [NA; NA]	7/51 (13,7%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,23; 2,67] p=0,7006	0,81 [0,28; 2,37] p=0,7001	-2,60% [-15,80%; 10,60%] p=0,6973	0,45 [0,12; 1,74] p=0,2472
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1674								
I	1/68 (1,5%)	NA [NA; NA]	4/67 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,03; 2,16] p=0,1679	0,25 [0,03; 2,15] p=0,2047	-4,50% [-10,90%; 1,90%] p=0,1651	0,23 [0,03; 2,07] p=0,1909
II	10/139 (7,2%)	NA [NA; NA]	16/160 (10,0%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,31; 1,59] p=0,3913	0,72 [0,34; 1,53] p=0,3937	-2,80% [-9,10%; 3,50%] p=0,3849	0,34 [0,12; 0,92] p=0,0338

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
III	20/139 (14,4%)	NA [NA; NA]	13/127 (10,2%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,70; 3,10] p=0,3057	1,41 [0,73; 2,71] p=0,3086	4,20% [-3,70%; 12,00%] p=0,3007	0,71 [0,32; 1,57] p=0,3965
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7097								
IgG	19/204 (9,3%)	NA [NA; NA]	24/217 (11,1%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,44; 1,56] p=0,5548	0,84 [0,48; 1,49] p=0,5551	-1,70% [-7,50%; 4,00%] p=0,5532	0,37 [0,17; 0,80] p=0,0113
nicht-IgG	7/81 (8,6%)	NA [NA; NA]	7/83 (8,4%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,34; 3,07] p=0,9621	1,02 [0,38; 2,79] p=0,9619	0,20% [-8,30%; 8,80%] p=0,9619	0,52 [0,15; 1,77] p=0,2951
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,2633								
Hochrisiko	6/53 (11,3%)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,41; 7,42] p=0,4490	1,66 [0,44; 6,26] p=0,4539	4,50% [-6,80%; 15,80%] p=0,4358	0,99 [0,22; 4,46] p=0,9946
Standardrisiko	25/258 (9,7%)	NA [NA; NA]	27/256 (10,5%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,51; 1,61] p=0,7476	0,92 [0,55; 1,54] p=0,7474	-0,90% [-6,10%; 4,40%] p=0,7474	0,44 [0,23; 0,85] p=0,0151
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0324								
0	3/78 (3,8%)	NA [NA; NA]	12/98 (12,2%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,08; 1,05] p=0,0481	0,31 [0,09; 1,07] p=0,0649	-8,40% [-16,20%; -0,60%] p=0,0341	0,29 [0,08; 1,03] p=0,0564
1-2	28/268 (10,4%)	NA [NA; NA]	21/256 (8,2%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,72; 2,36] p=0,3781	1,27 [0,74; 2,18] p=0,3793	2,20% [-2,70%; 7,20%] p=0,3761	0,59 [0,30; 1,16] p=0,1280
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,8610								
EMA-Population	26/271 (9,6%)	NA [NA; NA]	28/269 (10,4%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,52; 1,60] p=0,7525	0,92 [0,56; 1,53] p=0,7524	-0,80% [-5,90%; 4,20%] p=0,7523	0,43 [0,22; 0,82] p=0,0111
Nicht EMA-Population	5/75 (6,7%)	NA [NA; NA]	5/85 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,32; 4,11] p=0,8384	1,13 [0,34; 3,76] p=0,8380	0,80% [-6,80%; 8,30%] p=0,8385	0,85 [0,23; 3,15] p=0,8037
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3366								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Europa	23/286 (8,0%)	NA [NA; NA]	22/293 (7,5%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,59; 1,98] p=0,8107	1,07 [0,61; 1,88] p=0,8106	0,50% [-3,80%; 4,90%] p=0,8106	0,57 [0,29; 1,14] p=0,1130
andere	8/60 (13,3%)	NA [NA; NA]	11/61 (18,0%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,26; 1,88] p=0,4793	0,74 [0,32; 1,71] p=0,4801	-4,70% [-17,60%; 8,20%] p=0,4761	0,30 [0,10; 0,96] p=0,0426
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,4768								
weiß	25/293 (8,5%)	NA [NA; NA]	25/302 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,58; 1,84] p=0,9111	1,03 [0,61; 1,75] p=0,9110	0,30% [-4,20%; 4,70%] p=0,9110	0,47 [0,23; 0,93] p=0,0295
andere	6/53 (11,3%)	NA [NA; NA]	8/52 (15,4%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,23; 2,19] p=0,5422	0,74 [0,27; 1,97] p=0,5424	-4,10% [-17,10%; 8,90%] p=0,5400	0,52 [0,17; 1,60] p=0,2570
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	46/346 (13,3%)	NA [NA; NA]	40/354 (11,3%)	45,47 [NA; NA]	1,21 [0,77; 1,92] p=0,4083	1,18 [0,80; 1,75] p=0,4084	2,00% [-2,80%; 6,80%] p=0,4075	0,81 [0,51; 1,29] p=0,3823
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,8220								
<65 Jahre	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	2,09 [0,20; 21,38] p=0,5296	2,00 [0,22; 18,11] p=0,5375	4,20% [-7,90%; 16,20%] p=0,4983	0,75 [0,05; 11,93] p=0,8358
65-<75 Jahre	23/208 (11,1%)	NA [NA; NA]	19/224 (8,5%)	45,47 [NA; NA]	1,34 [0,71; 2,54] p=0,3672	1,30 [0,73; 2,32] p=0,3682	2,60% [-3,00%; 8,20%] p=0,3682	0,75 [0,38; 1,48] p=0,4031
≥75 Jahre	20/102 (19,6%)	NA [NA; NA]	20/106 (18,9%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,53; 2,09] p=0,8926	1,04 [0,59; 1,81] p=0,8923	0,70% [-10,00%; 11,50%] p=0,8924	0,91 [0,48; 1,72] p=0,7652
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1922								
männlich	22/159 (13,8%)	NA [NA; NA]	25/166 (15,1%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,49; 1,68] p=0,7542	0,92 [0,54; 1,56] p=0,7540	-1,20% [-8,90%; 6,40%] p=0,7536	0,59 [0,31; 1,12] p=0,1062

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
weiblich	24/187 (12,8%)	NA [NA; NA]	15/188 (8,0%)	45,47 [NA; NA]	1,70 [0,86; 3,35] p=0,1240	1,61 [0,87; 2,97] p=0,1283	4,90% [-1,30%; 11,00%] p=0,1225	1,17 [0,59; 2,32] p=0,6536
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,6591								
>60 ml/min	25/200 (12,5%)	NA [NA; NA]	21/210 (10,0%)	45,47 [NA; NA]	1,29 [0,69; 2,38] p=0,4233	1,25 [0,72; 2,16] p=0,4239	2,50% [-3,60%; 8,60%] p=0,4234	0,84 [0,44; 1,58] p=0,5819
≤60 ml/min	21/146 (14,4%)	NA [NA; NA]	19/144 (13,2%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,57; 2,16] p=0,7694	1,09 [0,61; 1,94] p=0,7692	1,20% [-6,70%; 9,10%] p=0,7690	0,76 [0,39; 1,48] p=0,4186
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,3048								
normal	39/301 (13,0%)	NA [NA; NA]	30/303 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,82; 2,25] p=0,2382	1,31 [0,84; 2,05] p=0,2397	3,10% [-2,00%; 8,10%] p=0,2375	0,90 [0,54; 1,51] p=0,6872
beeinträchtigt	7/45 (15,6%)	NA [NA; NA]	10/51 (19,6%)	45,47 [NA; NA]	0,76 [0,26; 2,18] p=0,6056	0,79 [0,33; 1,91] p=0,6056	-4,10% [-19,20%; 11,10%] p=0,6012	0,54 [0,19; 1,56] p=0,2581
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6143								
I	4/68 (5,9%)	NA [NA; NA]	5/67 (7,5%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,20; 3,02] p=0,7139	0,79 [0,22; 2,81] p=0,7136	-1,60% [-10,00%; 6,80%] p=0,7129	0,73 [0,20; 2,71] p=0,6339
II	17/139 (12,2%)	NA [NA; NA]	19/160 (11,9%)	45,47 [NA; NA]	1,03 [0,52; 2,08] p=0,9251	1,03 [0,56; 1,90] p=0,9250	0,40% [-7,00%; 7,80%] p=0,9251	0,72 [0,35; 1,48] p=0,3744
III	25/139 (18,0%)	NA [NA; NA]	16/127 (12,6%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,77; 3,00] p=0,2251	1,43 [0,80; 2,55] p=0,2286	5,40% [-3,20%; 14,00%] p=0,2199	0,90 [0,46; 1,78] p=0,7649
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,6113								
IgG	25/204 (12,3%)	NA [NA; NA]	27/217 (12,4%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,55; 1,76] p=0,9535	0,98 [0,59; 1,64] p=0,9534	-0,20% [-6,50%; 6,10%] p=0,9534	0,67 [0,37; 1,22] p=0,1897
nicht-IgG	13/81 (16,0%)	NA [NA; NA]	11/83 (13,3%)	45,47 [NA; NA]	1,25 [0,53; 2,98] p=0,6136	1,21 [0,58; 2,54] p=0,6132	2,80% [-8,00%; 13,60%] p=0,6125	0,73 [0,30; 1,79] p=0,4906

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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 (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,2360								
Hochrisiko	9/53 (17,0%)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,58; 7,16] p=0,2586	1,87 [0,62; 5,66] p=0,2690	7,90% [-5,30%; 21,10%] p=0,2415	1,43 [0,42; 4,90] p=0,5712
Standardrisiko	34/258 (13,2%)	NA [NA; NA]	32/256 (12,5%)	45,47 [NA; NA]	1,06 [0,63; 1,78] p=0,8184	1,05 [0,67; 1,66] p=0,8182	0,70% [-5,10%; 6,50%] p=0,8182	0,67 [0,40; 1,15] p=0,1470
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0087								
0	6/78 (7,7%)	NA [NA; NA]	17/98 (17,3%)	45,47 [NA; NA]	0,40 [0,15; 1,06] p=0,0598	0,44 [0,18; 1,07] p=0,0707	-9,70% [-19,20%; -0,10%] p=0,0475	0,35 [0,13; 0,95] p=0,0396
1-2	40/268 (14,9%)	NA [NA; NA]	23/256 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,78 [1,03; 3,06] p=0,0368	1,66 [1,02; 2,69] p=0,0396	5,90% [0,40%; 11,50%] p=0,0349	1,11 [0,64; 1,93] p=0,7114
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,8869								
EMA-Population	39/271 (14,4%)	NA [NA; NA]	34/269 (12,6%)	45,47 [NA; NA]	1,16 [0,71; 1,91] p=0,5520	1,14 [0,74; 1,75] p=0,5521	1,80% [-4,00%; 7,50%] p=0,5515	0,76 [0,46; 1,25] p=0,2772
Nicht EMA-Population	7/75 (9,3%)	NA [NA; NA]	6/85 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,43; 4,23] p=0,6004	1,32 [0,47; 3,76] p=0,6005	2,30% [-6,30%; 10,80%] p=0,6018	1,06 [0,34; 3,30] p=0,9152
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2332								
Europa	36/286 (12,6%)	NA [NA; NA]	28/293 (9,6%)	45,47 [NA; NA]	1,36 [0,81; 2,30] p=0,2453	1,32 [0,83; 2,10] p=0,2468	3,00% [-2,10%; 8,10%] p=0,2450	0,96 [0,57; 1,64] p=0,8949
andere	10/60 (16,7%)	NA [NA; NA]	12/61 (19,7%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,32; 2,06] p=0,6695	0,85 [0,40; 1,81] p=0,6689	-3,00% [-16,70%; 10,70%] p=0,6678	0,43 [0,16; 1,14] p=0,0903
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,7818								
weiß	37/293 (12,6%)	NA [NA; NA]	32/302 (10,6%)	45,47 [NA; NA]	1,22 [0,74; 2,02] p=0,4394	1,19 [0,76; 1,86] p=0,4397	2,00% [-3,10%; 7,20%] p=0,4393	0,78 [0,46; 1,31] p=0,3437

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	9/53 (17,0%)	NA [NA; NA]	8/52 (15,4%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,40; 3,18] p=0,8251	1,10 [0,46; 2,64] p=0,8244	1,60% [-12,50%; 15,70%] p=0,8242	0,88 [0,33; 2,35] p=0,7973

Verträglichkeit – UE – SOC

Tabelle 4-221 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Jegliche UE, Signifikante SOC* (MedDRA), Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche UE)								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	262/346 (75,7%)	6,37 [4,76; 8,35]	171/354 (48,3%)	10,64 [8,21; NA]	3,30 [2,39; 4,56] p<0,0001	1,57 [1,39; 1,77] p<0,0001	27,40% [20,50%; 34,30%] p<0,0001	1,43 [1,17; 1,75] p=0,0005
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,4112								
normal	227/301 (75,4%)	6,24 [4,14; 8,74]	150/303 (49,5%)	10,22 [7,75; NA]	3,13 [2,21; 4,42] p<0,0001	1,52 [1,34; 1,74] p<0,0001	25,90% [18,50%; 33,40%] p<0,0001	1,40 [1,13; 1,73] p=0,0021
beeinträchtigt	35/45 (77,8%)	7,59 [2,69; 11,79]	21/51 (41,2%)	NA [4,76; NA]	5,00 [2,04; 12,26] p=0,0003	1,89 [1,31; 2,72] p=0,0006	36,60% [18,40%; 54,80%] p<0,0001	1,57 [0,89; 2,77] p=0,1210
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,6539								
weiß	216/293 (73,7%)	6,87 [5,06; 8,97]	141/302 (46,7%)	12,62 [8,41; NA]	3,20 [2,27; 4,52] p<0,0001	1,58 [1,38; 1,81] p<0,0001	27,00% [19,50%; 34,60%] p<0,0001	1,41 [1,13; 1,76] p=0,0021
andere	46/53 (86,8%)	3,32 [0,85; 8,05]	30/52 (57,7%)	4,76 [3,61; 12,52]	4,82 [1,83; 12,67] p=0,0009	1,50 [1,17; 1,94] p=0,0017	29,10% [12,90%; 45,30%] p=0,0004	1,46 [0,91; 2,34] p=0,1218
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6154								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Europa	208/286 (72,7%)	6,90 [5,45; 9,10]	132/293 (45,1%)	41,13 [8,87; NA]	3,25 [2,30; 4,60] p<0,0001	1,61 [1,40; 1,87] p<0,0001	27,70% [20,00%; 35,40%] p<0,0001	1,47 [1,17; 1,84] p=0,0009
andere	54/60 (90,0%)	3,32 [1,05; 6,70]	39/61 (63,9%)	4,07 [2,79; 9,04]	5,08 [1,88; 13,69] p=0,0007	1,41 [1,15; 1,73] p=0,0012	26,10% [11,80%; 40,30%] p=0,0003	1,21 [0,79; 1,85] p=0,3780
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,6982								
EMA-Population	203/271 (74,9%)	6,24 [3,91; 8,35]	131/269 (48,7%)	9,82 [7,13; NA]	3,15 [2,19; 4,53] p<0,0001	1,54 [1,34; 1,77] p<0,0001	26,20% [18,30%; 34,10%] p<0,0001	1,39 [1,11; 1,75] p=0,0042
Nicht EMA-Population	59/75 (78,7%)	7,92 [4,17; 9,76]	40/85 (47,1%)	41,13 [7,85; NA]	4,15 [2,06; 8,33] p<0,0001	1,67 [1,30; 2,16] p<0,0001	31,60% [17,50%; 45,70%] p<0,0001	1,51 [1,00; 2,29] p=0,0495
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,3065								
Standardrisiko	201/258 (77,9%)	6,70 [4,14; 8,74]	120/256 (46,9%)	12,52 [7,85; NA]	4,00 [2,73; 5,86] p<0,0001	1,66 [1,44; 1,92] p<0,0001	31,00% [23,10%; 39,00%] p<0,0001	1,49 [1,17; 1,88] p=0,0010
Hochrisiko	37/53 (69,8%)	6,24 [1,87; 11,20]	23/44 (52,3%)	8,21 [3,55; NA]	2,11 [0,92; 4,86] p=0,0782	1,34 [0,96; 1,86] p=0,0888	17,50% [-1,70%; 36,80%] p=0,0741	1,14 [0,67; 1,94] p=0,6287
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9347								
1-2	194/268 (72,4%)	6,70 [4,76; 8,97]	120/256 (46,9%)	11,01 [7,75; NA]	2,97 [2,07; 4,27] p<0,0001	1,54 [1,33; 1,79] p<0,0001	25,50% [17,40%; 33,60%] p<0,0001	1,44 [1,14; 1,82] p=0,0023
0	68/78 (87,2%)	4,99 [3,02; 9,49]	51/98 (52,0%)	9,96 [3,71; NA]	6,27 [2,89; 13,58] p<0,0001	1,68 [1,36; 2,06] p<0,0001	35,10% [22,80%; 47,50%] p<0,0001	1,39 [0,95; 2,03] p=0,0923
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,9500								
65-<75 Jahre	159/208 (76,4%)	6,87 [4,14; 8,97]	105/224 (46,9%)	12,52 [8,41; NA]	3,68 [2,43; 5,56] p<0,0001	1,63 [1,39; 1,91] p<0,0001	29,60% [20,90%; 38,30%] p<0,0001	1,42 [1,10; 1,83] p=0,0079

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥75 Jahre	81/102 (79,4%)	3,71 [1,54; 6,44]	55/106 (51,9%)	7,16 [4,17; NA]	3,58 [1,94; 6,60] p<0,0001	1,53 [1,24; 1,89] p<0,0001	27,50% [15,20%; 39,90%] p<0,0001	1,51 [1,06; 2,14] p=0,0218
<65 Jahre	22/36 (61,1%)	12,16 [8,74; 48,07]	11/24 (45,8%)	NA [6,31; NA]	1,86 [0,65; 5,29] p=0,2478	1,33 [0,80; 2,21] p=0,2661	15,30% [-10,20%; 40,80%] p=0,2405	1,29 [0,61; 2,72] p=0,5077
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,6708								
>60 ml/min	147/200 (73,5%)	7,75 [6,14; 9,56]	100/210 (47,6%)	12,39 [8,41; NA]	3,05 [2,02; 4,62] p<0,0001	1,54 [1,31; 1,82] p<0,0001	25,90% [16,80%; 35,00%] p<0,0001	1,35 [1,04; 1,76] p=0,0237
≤60 ml/min	115/146 (78,8%)	3,91 [2,10; 6,37]	71/144 (49,3%)	8,87 [4,76; NA]	3,81 [2,28; 6,38] p<0,0001	1,60 [1,33; 1,92] p<0,0001	29,50% [18,90%; 40,00%] p<0,0001	1,51 [1,11; 2,05] p=0,0081
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4574								
weiblich	143/187 (76,5%)	7,59 [5,06; 10,15]	96/188 (51,1%)	9,49 [6,70; NA]	3,12 [2,00; 4,85] p<0,0001	1,50 [1,27; 1,76] p<0,0001	25,40% [16,00%; 34,80%] p<0,0001	1,30 [0,99; 1,70] p=0,0551
männlich	119/159 (74,8%)	5,03 [3,32; 8,02]	75/166 (45,2%)	41,13 [7,16; NA]	3,61 [2,25; 5,78] p<0,0001	1,66 [1,37; 2,00] p<0,0001	29,70% [19,50%; 39,80%] p<0,0001	1,57 [1,17; 2,11] p=0,0030
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,8633								
IgG	149/204 (73,0%)	6,37 [3,91; 9,49]	108/217 (49,8%)	9,49 [6,44; NA]	2,73 [1,82; 4,11] p<0,0001	1,47 [1,25; 1,72] p<0,0001	23,30% [14,30%; 32,30%] p<0,0001	1,36 [1,05; 1,75] p=0,0193
nicht-IgG	62/81 (76,5%)	6,87 [3,42; 11,17]	40/83 (48,2%)	10,81 [3,71; NA]	3,51 [1,79; 6,86] p=0,0002	1,59 [1,23; 2,05] p=0,0003	28,40% [14,20%; 42,50%] p<0,0001	1,29 [0,85; 1,96] p=0,2288
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0792								
II	108/139 (77,7%)	6,24 [3,48; 7,75]	75/160 (46,9%)	12,52 [6,93; NA]	3,95 [2,38; 6,55] p<0,0001	1,66 [1,37; 2,00] p<0,0001	30,80% [20,40%; 41,20%] p<0,0001	1,59 [1,18; 2,16] p=0,0026

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
III	106/139 (76,3%)	5,82 [2,69; 9,49]	57/127 (44,9%)	NA [7,85; NA]	3,94 [2,33; 6,66] p<0,0001	1,70 [1,37; 2,10] p<0,0001	31,40% [20,20%; 42,60%] p<0,0001	1,60 [1,15; 2,23] p=0,0055
I	48/68 (70,6%)	8,84 [4,76; 17,12]	39/67 (58,2%)	8,41 [3,71; NA]	1,72 [0,84; 3,51] p=0,1344	1,21 [0,94; 1,56] p=0,1373	12,40% [-3,60%; 28,40%] p=0,1300	0,88 [0,56; 1,37] p=0,5701
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Jegliche UE)								
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	154/346 (44,5%)	47,77 [31,08; NA]	74/354 (20,9%)	NA [NA; NA]	3,09 [2,21; 4,32] p<0,0001	2,14 [1,70; 2,71] p<0,0001	23,80% [17,10%; 30,50%] p<0,0001	1,94 [1,45; 2,60] p<0,0001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Jegliche UE), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,2887								
normal	138/301 (45,8%)	47,57 [20,53; NA]	63/303 (20,8%)	NA [NA; NA]	3,23 [2,25; 4,62] p<0,0001	2,21 [1,71; 2,84] p<0,0001	25,10% [17,80%; 32,30%] p<0,0001	1,96 [1,43; 2,67] p<0,0001
beeinträchtigt	16/45 (35,6%)	NA [24,80; NA]	11/51 (21,6%)	NA [NA; NA]	2,01 [0,81; 4,96] p=0,1303	1,65 [0,86; 3,17] p=0,1345	14,00% [-4,00%; 32,00%] p=0,1272	1,37 [0,61; 3,06] p=0,4486
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Jegliche UE), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,9481								
weiß	123/293 (42,0%)	61,21 [38,11; NA]	59/302 (19,5%)	NA [NA; NA]	2,98 [2,06; 4,30] p<0,0001	2,15 [1,65; 2,80] p<0,0001	22,40% [15,20%; 29,60%] p<0,0001	1,80 [1,30; 2,50] p=0,0004
andere	31/53 (58,5%)	10,58 [0,95; NA]	15/52 (28,8%)	NA [12,48; NA]	3,48 [1,54; 7,83] p=0,0023	2,03 [1,25; 3,29] p=0,0042	29,60% [11,50%; 47,70%] p=0,0013	2,16 [1,14; 4,07] p=0,0177
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Jegliche UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9363								
Europa	118/286 (41,3%)	61,21 [38,11; NA]	56/293 (19,1%)	NA [NA; NA]	2,97 [2,04; 4,32] p<0,0001	2,16 [1,64; 2,84] p<0,0001	22,10% [14,90%; 29,40%] p<0,0001	1,80 [1,29; 2,52] p=0,0006
andere	36/60 (60,0%)	10,58 [1,97; NA]	18/61 (29,5%)	NA [12,48; NA]	3,58 [1,69; 7,62] p=0,0008	2,03 [1,31; 3,15] p=0,0015	30,50% [13,60%; 47,40%] p=0,0004	2,07 [1,16; 3,70] p=0,0143
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Jegliche UE), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,8871								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
EMA-Population	121/271 (44,6%)	48,26 [30,06; NA]	58/269 (21,6%)	NA [NA; NA]	2,94 [2,01; 4,28] p<0,0001	2,07 [1,59; 2,70] p<0,0001	23,10% [15,40%; 30,80%] p<0,0001	1,87 [1,35; 2,60] p=0,0002
Nicht EMA-Population	33/75 (44,0%)	NA [19,98; NA]	16/85 (18,8%)	NA [NA; NA]	3,39 [1,67; 6,89] p=0,0006	2,34 [1,40; 3,89] p=0,0011	25,20% [11,20%; 39,20%] p=0,0004	1,79 [0,95; 3,38] p=0,0701
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Jegliche UE), Subgruppe: Zyto genetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,0242								
Standardrisiko	113/258 (43,8%)	57,07 [33,05; NA]	58/256 (22,7%)	NA [NA; NA]	2,66 [1,81; 3,90] p<0,0001	1,93 [1,48; 2,52] p<0,0001	21,10% [13,20%; 29,10%] p<0,0001	1,67 [1,20; 2,32] p=0,0026
Hochrisiko	29/53 (54,7%)	14,03 [1,64; 38,24]	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	9,43 [3,21; 27,66] p<0,0001	4,82 [2,04; 11,39] p=0,0003	43,40% [27,00%; 59,70%] p<0,0001	4,84 [1,82; 12,85] p=0,0016
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Jegliche UE), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2982								
1-2	119/268 (44,4%)	47,57 [30,06; NA]	50/256 (19,5%)	NA [NA; NA]	3,29 [2,22; 4,87] p<0,0001	2,27 [1,71; 3,02] p<0,0001	24,90% [17,20%; 32,60%] p<0,0001	2,01 [1,42; 2,84] p<0,0001
0	35/78 (44,9%)	NA [14,03; NA]	24/98 (24,5%)	NA [NA; NA]	2,51 [1,32; 4,76] p=0,0045	1,83 [1,20; 2,81] p=0,0053	20,40% [6,40%; 34,30%] p=0,0042	1,55 [0,90; 2,68] p=0,1127
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Jegliche UE), Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,7543								
65-<75 Jahre	97/208 (46,6%)	47,57 [18,50; NA]	44/224 (19,6%)	NA [NA; NA]	3,58 [2,33; 5,48] p<0,0001	2,37 [1,75; 3,21] p<0,0001	27,00% [18,40%; 35,50%] p<0,0001	2,02 [1,39; 2,94] p=0,0002
≥75 Jahre	50/102 (49,0%)	30,92 [10,02; NA]	28/106 (26,4%)	NA [NA; NA]	2,68 [1,50; 4,79] p=0,0008	1,86 [1,28; 2,70] p=0,0012	22,60% [9,80%; 35,40%] p=0,0006	1,76 [1,09; 2,85] p=0,0214
<65 Jahre	7/36 (19,4%)	NA [48,26; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	2,65 [0,50; 14,05] p=0,2416	2,33 [0,53; 10,29] p=0,2632	11,10% [-5,90%; 28,10%] p=0,2005	1,83 [0,35; 9,44] p=0,4699
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Jegliche UE), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,3626								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
>60 ml/min	92/200 (46,0%)	47,57 [19,78; NA]	42/210 (20,0%)	NA [NA; NA]	3,41 [2,20; 5,28] p<0,0001	2,30 [1,69; 3,13] p<0,0001	26,00% [17,20%; 34,80%] p<0,0001	2,03 [1,38; 2,97] p=0,0003
≤60 ml/min	62/146 (42,5%)	NA [30,06; NA]	32/144 (22,2%)	NA [NA; NA]	2,58 [1,55; 4,31] p=0,0002	1,91 [1,33; 2,74] p=0,0004	20,20% [9,70%; 30,80%] p=0,0002	1,68 [1,07; 2,62] p=0,0238
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2392								
weiblich	85/187 (45,5%)	48,26 [18,40; NA]	35/188 (18,6%)	NA [NA; NA]	3,64 [2,29; 5,81] p<0,0001	2,44 [1,74; 3,42] p<0,0001	26,80% [17,80%; 35,90%] p<0,0001	2,17 [1,44; 3,29] p=0,0002
männlich	69/159 (43,4%)	47,77 [31,08; NA]	39/166 (23,5%)	NA [NA; NA]	2,50 [1,55; 4,02] p=0,0001	1,85 [1,33; 2,56] p=0,0002	19,90% [9,90%; 29,90%] p=0,0001	1,59 [1,05; 2,40] p=0,0277
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Jegliche UE), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,5016								
IgG	80/204 (39,2%)	NA [33,05; NA]	45/217 (20,7%)	NA [NA; NA]	2,47 [1,60; 3,80] p<0,0001	1,89 [1,39; 2,58] p<0,0001	18,50% [9,90%; 27,10%] p<0,0001	1,43 [0,97; 2,11] p=0,0714
nicht-IgG	40/81 (49,4%)	41,20 [6,54; NA]	20/83 (24,1%)	NA [NA; NA]	3,07 [1,58; 5,98] p=0,0008	2,05 [1,32; 3,19] p=0,0014	25,30% [11,00%; 39,50%] p=0,0005	2,02 [1,15; 3,55] p=0,0139
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Jegliche UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0440								
II	74/139 (53,2%)	19,78 [10,58; 48,26]	30/160 (18,8%)	NA [NA; NA]	4,93 [2,94; 8,28] p<0,0001	2,84 [1,98; 4,06] p<0,0001	34,50% [24,20%; 44,80%] p<0,0001	2,68 [1,72; 4,17] p<0,0001
III	44/139 (31,7%)	NA [61,21; NA]	27/127 (21,3%)	NA [NA; NA]	1,72 [0,98; 2,99] p=0,0560	1,49 [0,98; 2,25] p=0,0597	10,40% [-0,10%; 20,90%] p=0,0525	1,14 [0,68; 1,89] p=0,6197
I	36/68 (52,9%)	26,02 [8,84; NA]	17/67 (25,4%)	NA [NA; NA]	3,31 [1,60; 6,85] p=0,0011	2,09 [1,31; 3,33] p=0,0021	27,60% [11,80%; 43,40%] p=0,0006	2,00 [1,09; 3,67] p=0,0248
Gefäßerkrankungen (Jegliche UE)								
Gefäßerkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Gesamt	104/346 (30,1%)	NA [NA; NA]	53/354 (15,0%)	NA [NA; NA]	2,48 [1,70; 3,61] p<0,0001	2,00 [1,49; 2,69] p<0,0001	15,00% [9,00%; 21,10%] p<0,0001	1,57 [1,11; 2,23] p=0,0116
Gefäßberkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,5041								
normal	91/301 (30,2%)	NA [NA; NA]	44/303 (14,5%)	NA [NA; NA]	2,55 [1,70; 3,82] p<0,0001	2,08 [1,51; 2,88] p<0,0001	15,70% [9,20%; 22,20%] p<0,0001	1,64 [1,12; 2,40] p=0,0104
beeinträchtigt	13/45 (28,9%)	NA [39,98; NA]	9/51 (17,6%)	NA [NA; NA]	1,90 [0,72; 4,98] p=0,1933	1,64 [0,77; 3,46] p=0,1974	11,20% [-5,60%; 28,10%] p=0,1917	1,12 [0,44; 2,83] p=0,8117
Gefäßberkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,9037								
weiß	87/293 (29,7%)	NA [NA; NA]	45/302 (14,9%)	NA [NA; NA]	2,41 [1,61; 3,61] p<0,0001	1,99 [1,44; 2,75] p<0,0001	14,80% [8,20%; 21,40%] p<0,0001	1,55 [1,06; 2,27] p=0,0234
andere	17/53 (32,1%)	NA [39,36; NA]	8/52 (15,4%)	NA [NA; NA]	2,60 [1,01; 6,71] p=0,0457	2,08 [0,99; 4,41] p=0,0543	16,70% [0,80%; 32,60%] p=0,0401	1,56 [0,63; 3,85] p=0,3367
Gefäßberkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4053								
Europa	85/286 (29,7%)	NA [NA; NA]	41/293 (14,0%)	NA [NA; NA]	2,60 [1,71; 3,94] p<0,0001	2,12 [1,52; 2,97] p<0,0001	15,70% [9,10%; 22,30%] p<0,0001	1,68 [1,14; 2,49] p=0,0091
andere	19/60 (31,7%)	NA [39,98; NA]	12/61 (19,7%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,82; 4,35] p=0,1323	1,61 [0,86; 3,02] p=0,1378	12,00% [-3,40%; 27,40%] p=0,1276	1,12 [0,51; 2,48] p=0,7744
Gefäßberkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,6136								
EMA-Population	82/271 (30,3%)	NA [NA; NA]	43/269 (16,0%)	NA [NA; NA]	2,28 [1,50; 3,46] p<0,0001	1,89 [1,36; 2,63] p=0,0001	14,30% [7,30%; 21,30%] p<0,0001	1,48 [1,00; 2,19] p=0,0483
Nicht EMA-Population	22/75 (29,3%)	NA [65,31; NA]	10/85 (11,8%)	NA [NA; NA]	3,11 [1,36; 7,11] p=0,0057	2,49 [1,26; 4,92] p=0,0085	17,60% [5,20%; 29,90%] p=0,0054	1,84 [0,83; 4,07] p=0,1310
Gefäßberkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,3134								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Standardrisiko	81/258 (31,4%)	NA [NA; NA]	39/256 (15,2%)	NA [NA; NA]	2,55 [1,66; 3,92] p<0,0001	2,06 [1,47; 2,90] p<0,0001	16,20% [9,00%; 23,30%] p<0,0001	1,50 [1,00; 2,26] p=0,0490
Hochrisiko	17/53 (32,1%)	NA [53,42; NA]	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	3,68 [1,23; 11,01] p=0,0158	2,82 [1,13; 7,04] p=0,0260	20,70% [5,00%; 36,40%] p=0,0096	2,92 [1,07; 8,00] p=0,0370
Gefäßerkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,8588								
1-2	77/268 (28,7%)	NA [NA; NA]	35/256 (13,7%)	NA [NA; NA]	2,55 [1,63; 3,97] p<0,0001	2,10 [1,47; 3,02] p<0,0001	15,10% [8,20%; 21,90%] p<0,0001	1,59 [1,04; 2,43] p=0,0304
0	27/78 (34,6%)	NA [39,98; NA]	18/98 (18,4%)	NA [NA; NA]	2,35 [1,18; 4,70] p=0,0144	1,89 [1,12; 3,16] p=0,0163	16,20% [3,20%; 29,30%] p=0,0147	1,55 [0,82; 2,91] p=0,1760
Gefäßerkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,7221								
65-<75 Jahre	59/208 (28,4%)	NA [NA; NA]	28/224 (12,5%)	NA [NA; NA]	2,77 [1,69; 4,56] p<0,0001	2,27 [1,51; 3,41] p<0,0001	15,90% [8,40%; 23,40%] p<0,0001	1,63 [1,01; 2,63] p=0,0449
≥75 Jahre	38/102 (37,3%)	53,42 [32,72; NA]	21/106 (19,8%)	NA [NA; NA]	2,40 [1,29; 4,49] p=0,0054	1,88 [1,19; 2,97] p=0,0069	17,40% [5,40%; 29,50%] p=0,0046	1,59 [0,91; 2,77] p=0,1056
<65 Jahre	7/36 (19,4%)	NA [NA; NA]	4/24 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,31; 4,67] p=0,7871	1,17 [0,38; 3,56] p=0,7863	2,80% [-17,00%; 22,50%] p=0,7826	1,07 [0,30; 3,82] p=0,9159
Gefäßerkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,0276								
>60 ml/min	62/200 (31,0%)	NA [65,31; NA]	24/210 (11,4%)	NA [NA; NA]	3,48 [2,07; 5,86] p<0,0001	2,71 [1,76; 4,17] p<0,0001	19,60% [11,90%; 27,30%] p<0,0001	2,10 [1,28; 3,46] p=0,0035
≤60 ml/min	42/146 (28,8%)	NA [NA; NA]	29/144 (20,1%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,93; 2,75] p=0,0881	1,43 [0,94; 2,16] p=0,0909	8,60% [-1,20%; 18,50%] p=0,0857	1,09 [0,66; 1,79] p=0,7379
Gefäßerkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0228								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
männlich	53/159 (33,3%)	NA [65,31; NA]	19/166 (11,4%)	NA [NA; NA]	3,87 [2,17; 6,91] p<0,0001	2,91 [1,81; 4,69] p<0,0001	21,90% [13,10%; 30,70%] p<0,0001	2,63 [1,53; 4,51] p=0,0005
weiblich	51/187 (27,3%)	NA [NA; NA]	34/188 (18,1%)	NA [NA; NA]	1,70 [1,04; 2,78] p=0,0338	1,51 [1,03; 2,21] p=0,0359	9,20% [0,80%; 17,60%] p=0,0326	1,00 [0,62; 1,60] p=0,9895
Gefäßerkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,8074								
IgG	56/204 (27,5%)	NA [NA; NA]	36/217 (16,6%)	NA [NA; NA]	1,90 [1,19; 3,05] p=0,0071	1,66 [1,14; 2,40] p=0,0081	10,90% [3,00%; 18,70%] p=0,0069	1,17 [0,75; 1,83] p=0,4958
nicht-IgG	22/81 (27,2%)	NA [NA; NA]	13/83 (15,7%)	NA [NA; NA]	2,01 [0,93; 4,33] p=0,0732	1,73 [0,94; 3,20] p=0,0786	11,50% [-1,00%; 23,90%] p=0,0702	1,50 [0,73; 3,07] p=0,2659
Gefäßerkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7605								
II	48/139 (34,5%)	NA [39,36; NA]	26/160 (16,3%)	NA [NA; NA]	2,72 [1,57; 4,70] p=0,0003	2,13 [1,40; 3,23] p=0,0004	18,30% [8,50%; 28,00%] p=0,0002	1,56 [0,94; 2,61] p=0,0863
III	37/139 (26,6%)	NA [66,04; NA]	19/127 (15,0%)	NA [NA; NA]	2,06 [1,11; 3,82] p=0,0201	1,78 [1,08; 2,93] p=0,0234	11,70% [2,00%; 21,30%] p=0,0175	1,35 [0,76; 2,42] p=0,3095
I	19/68 (27,9%)	NA [NA; NA]	8/67 (11,9%)	NA [NA; NA]	2,86 [1,15; 7,10] p=0,0206	2,34 [1,10; 4,97] p=0,0271	16,00% [2,80%; 29,20%] p=0,0174	2,12 [0,90; 4,97] p=0,0846

Tabelle 4-222 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)*, *Signifikante SOC (MedDRA)*, Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3))								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	108/346 (31,2%)	NA [76,52; NA]	53/354 (15,0%)	41,13 [NA; NA]	2,63 [1,80; 3,82] p<0,0001	2,09 [1,56; 2,81] p<0,0001	16,30% [10,20%; 22,40%] p<0,0001	1,43 [1,00; 2,04] p=0,0484
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,2504								
normal	92/301 (30,6%)	NA [76,52; NA]	41/303 (13,5%)	41,13 [NA; NA]	2,81 [1,87; 4,24] p<0,0001	2,26 [1,62; 3,15] p<0,0001	17,00% [10,60%; 23,50%] p<0,0001	1,58 [1,07; 2,34] p=0,0216
beeinträchtigt	16/45 (35,6%)	NA [19,05; NA]	12/51 (23,5%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,74; 4,36] p=0,1981	1,51 [0,80; 2,84] p=0,2005	12,00% [-6,20%; 30,20%] p=0,1952	0,83 [0,36; 1,93] p=0,6610
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,3269								
EMA-Population	90/271 (33,2%)	83,28 [63,28; NA]	41/269 (15,2%)	NA [NA; NA]	2,77 [1,82; 4,20] p<0,0001	2,18 [1,57; 3,03] p<0,0001	18,00% [10,90%; 25,00%] p<0,0001	1,55 [1,05; 2,30] p=0,0279
Nicht EMA-Population	18/75 (24,0%)	NA [NA; NA]	12/85 (14,1%)	41,13 [NA; NA]	1,92 [0,86; 4,31] p=0,1111	1,70 [0,88; 3,29] p=0,1157	9,90% [-2,30%; 22,10%] p=0,1116	0,93 [0,40; 2,13] p=0,8572
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,4978								
weiß	94/293 (32,1%)	NA [76,29; NA]	45/302 (14,9%)	41,13 [NA; NA]	2,70 [1,81; 4,03] p<0,0001	2,15 [1,57; 2,96] p<0,0001	17,20% [10,50%; 23,90%] p<0,0001	1,47 [1,00; 2,15] p=0,0478
andere	14/53 (26,4%)	NA [47,87; NA]	8/52 (15,4%)	NA [NA; NA]	1,97 [0,75; 5,21] p=0,1670	1,72 [0,79; 3,75] p=0,1743	11,00% [-4,40%; 26,40%] p=0,1603	1,18 [0,47; 3,00] p=0,7264
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1598								
Europa	89/286 (31,1%)	NA [76,35; NA]	40/293 (13,7%)	41,13 [NA; NA]	2,86 [1,88; 4,34] p<0,0001	2,28 [1,63; 3,19] p<0,0001	17,50% [10,80%; 24,10%] p<0,0001	1,58 [1,06; 2,35] p=0,0249
andere	19/60 (31,7%)	NA [47,87; NA]	13/61 (21,3%)	NA [NA; NA]	1,71 [0,75; 3,88] p=0,1985	1,49 [0,81; 2,73] p=0,2023	10,40% [-5,30%; 26,00%] p=0,1940	0,94 [0,44; 2,04] p=0,8860
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1453								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
1-2	89/268 (33,2%)	76,35 [61,41; NA]	38/256 (14,8%)	41,13 [NA; NA]	2,85 [1,86; 4,38] p<0,0001	2,24 [1,59; 3,14] p<0,0001	18,40% [11,20%; 25,50%] p<0,0001	1,49 [0,99; 2,24] p=0,0551
0	19/78 (24,4%)	NA [NA; NA]	15/98 (15,3%)	NA [NA; NA]	1,78 [0,84; 3,79] p=0,1318	1,59 [0,87; 2,92] p=0,1343	9,10% [-2,80%; 21,00%] p=0,1359	1,20 [0,59; 2,47] p=0,6133
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,6160								
Standardrisiko	80/258 (31,0%)	NA [76,52; NA]	33/256 (12,9%)	NA [NA; NA]	3,04 [1,94; 4,77] p<0,0001	2,40 [1,67; 3,47] p<0,0001	18,10% [11,10%; 25,10%] p<0,0001	1,58 [1,02; 2,44] p=0,0402
Hochrisiko	18/53 (34,0%)	NA [76,35; NA]	9/44 (20,5%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,79; 5,05] p=0,1415	1,66 [0,83; 3,32] p=0,1516	13,50% [-3,90%; 31,00%] p=0,1293	1,49 [0,66; 3,38] p=0,3403
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1126								
weiblich	60/187 (32,1%)	NA [61,41; NA]	22/188 (11,7%)	NA [NA; NA]	3,56 [2,08; 6,12] p<0,0001	2,74 [1,76; 4,28] p<0,0001	20,40% [12,30%; 28,50%] p<0,0001	1,61 [0,95; 2,75] p=0,0785
männlich	48/159 (30,2%)	NA [76,52; NA]	31/166 (18,7%)	41,13 [NA; NA]	1,88 [1,12; 3,16] p=0,0157	1,62 [1,09; 2,40] p=0,0174	11,50% [2,20%; 20,80%] p=0,0150	1,28 [0,80; 2,05] p=0,3028
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,5668								
65-<75 Jahre	60/208 (28,8%)	NA [83,28; NA]	29/224 (12,9%)	41,13 [NA; NA]	2,73 [1,67; 4,46] p<0,0001	2,23 [1,49; 3,33] p<0,0001	15,90% [8,30%; 23,50%] p<0,0001	1,46 [0,91; 2,36] p=0,1204
≥75 Jahre	34/102 (33,3%)	NA [45,37; NA]	21/106 (19,8%)	NA [NA; NA]	2,02 [1,08; 3,80] p=0,0274	1,68 [1,05; 2,69] p=0,0304	13,50% [1,60%; 25,40%] p=0,0258	1,29 [0,72; 2,29] p=0,3871
<65 Jahre	14/36 (38,9%)	61,44 [15,44; 76,35]	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	4,46 [1,12; 17,76] p=0,0275	3,11 [1,00; 9,68] p=0,0500	26,40% [5,70%; 47,10%] p=0,0125	2,03 [0,54; 7,67] p=0,2946
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7398								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
IgG	63/204 (30,9%)	NA [63,28; NA]	37/217 (17,1%)	41,13 [NA; NA]	2,17 [1,37; 3,45] p=0,0009	1,81 [1,27; 2,59] p=0,0012	13,80% [5,80%; 21,90%] p=0,0008	1,22 [0,79; 1,90] p=0,3734
nicht-IgG	24/81 (29,6%)	NA [45,37; NA]	12/83 (14,5%)	NA [NA; NA]	2,49 [1,15; 5,41] p=0,0193	2,05 [1,10; 3,82] p=0,0237	15,20% [2,70%; 27,70%] p=0,0173	1,42 [0,68; 2,98] p=0,3519
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,8684								
>60 ml/min	59/200 (29,5%)	NA [76,35; NA]	29/210 (13,8%)	41,13 [NA; NA]	2,61 [1,59; 4,29] p=0,0001	2,14 [1,43; 3,19] p=0,0002	15,70% [7,80%; 23,50%] p<0,0001	1,34 [0,82; 2,17] p=0,2427
≤60 ml/min	49/146 (33,6%)	NA [62,46; NA]	24/144 (16,7%)	NA [NA; NA]	2,53 [1,45; 4,41] p=0,0009	2,01 [1,31; 3,10] p=0,0014	16,90% [7,10%; 26,70%] p=0,0007	1,51 [0,90; 2,52] p=0,1164
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8752								
III	48/139 (34,5%)	76,35 [61,41; NA]	22/127 (17,3%)	NA [NA; NA]	2,52 [1,41; 4,49] p=0,0015	1,99 [1,28; 3,11] p=0,0023	17,20% [6,90%; 27,50%] p=0,0010	1,53 [0,90; 2,59] p=0,1175
II	43/139 (30,9%)	NA [83,25; NA]	22/160 (13,8%)	NA [NA; NA]	2,81 [1,58; 5,00] p=0,0003	2,25 [1,42; 3,57] p=0,0006	17,20% [7,80%; 26,50%] p=0,0003	1,51 [0,86; 2,63] p=0,1476
I	17/68 (25,0%)	NA [76,29; NA]	9/67 (13,4%)	41,13 [NA; NA]	2,15 [0,88; 5,24] p=0,0896	1,86 [0,89; 3,88] p=0,0972	11,60% [-1,60%; 24,70%] p=0,0844	0,88 [0,34; 2,26] p=0,7938
Gefäßerkrankungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3))								
Gefäßerkrankungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	32/346 (9,2%)	NA [NA; NA]	8/354 (2,3%)	NA [NA; NA]	4,43 [2,00; 9,83] p<0,0001	4,06 [1,90; 8,66] p=0,0003	6,90% [3,50%; 10,40%] p<0,0001	2,38 [1,04; 5,44] p=0,0400
Gefäßerkrankungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,5860								
normal	27/301 (9,0%)	NA [NA; NA]	6/303 (2,0%)	NA [NA; NA]	4,88 [1,98; 11,99] p=0,0002	4,53 [1,90; 10,81] p=0,0007	7,00% [3,40%; 10,60%] p=0,0001	2,63 [1,03; 6,72] p=0,0438

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
beeinträchtigt	5/45 (11,1%)	NA [NA; NA]	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	3,06 [0,56; 16,63] p=0,1786	2,83 [0,58; 13,89] p=0,1992	7,20% [-3,40%; 17,80%] p=0,1844	1,64 [0,27; 9,82] p=0,5884
Gefäßberkrankungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,5329								
EMA-Population	27/271 (10,0%)	NA [NA; NA]	6/269 (2,2%)	NA [NA; NA]	4,85 [1,97; 11,95] p=0,0002	4,47 [1,87; 10,64] p=0,0007	7,70% [3,80%; 11,70%] p=0,0001	2,59 [1,01; 6,62] p=0,0473
Nicht EMA- Population	5/75 (6,7%)	NA [NA; NA]	2/85 (2,4%)	NA [NA; NA]	2,96 [0,56; 15,75] p=0,1845	2,83 [0,57; 14,18] p=0,2049	4,30% [-2,20%; 10,80%] p=0,1934	1,64 [0,27; 9,79] p=0,5901
Gefäßberkrankungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,2286								
weiß	26/293 (8,9%)	NA [NA; NA]	5/302 (1,7%)	NA [NA; NA]	5,78 [2,19; 15,28] p<0,0001	5,36 [2,09; 13,77] p=0,0005	7,20% [3,70%; 10,80%] p<0,0001	3,04 [1,10; 8,37] p=0,0314
andere	6/53 (11,3%)	NA [NA; NA]	3/52 (5,8%)	NA [NA; NA]	2,08 [0,49; 8,82] p=0,3119	1,96 [0,52; 7,43] p=0,3213	5,60% [-5,10%; 16,20%] p=0,3059	1,21 [0,27; 5,46] p=0,8021
Gefäßberkrankungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3287								
Europa	25/286 (8,7%)	NA [NA; NA]	5/293 (1,7%)	NA [NA; NA]	5,52 [2,08; 14,62] p=0,0001	5,12 [1,99; 13,20] p=0,0007	7,00% [3,40%; 10,60%] p=0,0001	2,83 [1,02; 7,85] p=0,0462
andere	7/60 (11,7%)	NA [NA; NA]	3/61 (4,9%)	NA [NA; NA]	2,55 [0,63; 10,38] p=0,1795	2,37 [0,64; 8,74] p=0,1944	6,70% [-3,00%; 16,50%] p=0,1757	1,56 [0,37; 6,59] p=0,5418
Gefäßberkrankungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2329								
1-2	22/268 (8,2%)	NA [NA; NA]	7/256 (2,7%)	NA [NA; NA]	3,18 [1,33; 7,58] p=0,0062	3,00 [1,30; 6,91] p=0,0097	5,50% [1,60%; 9,30%] p=0,0053	1,86 [0,75; 4,62] p=0,1799
0	10/78 (12,8%)	NA [NA; NA]	1/98 (1,0%)	NA [NA; NA]	14,27 [1,78; 114,05] p=0,0014	12,56 [1,64; 96,05] p=0,0147	11,80% [4,10%; 19,50%] p=0,0026	6,05 [0,70; 51,82] p=0,1007
Gefäßberkrankungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,7676								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Standardrisiko	24/258 (9,3%)	NA [NA; NA]	5/256 (2,0%)	NA [NA; NA]	5,15 [1,93; 13,72] p=0,0003	4,76 [1,85; 12,29] p=0,0012	7,30% [3,40%; 11,30%] p=0,0002	2,08 [0,72; 5,99] p=0,1745
Hochrisiko	6/53 (11,3%)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	5,49 [0,64; 47,46] p=0,0881	4,98 [0,62; 39,83] p=0,1301	9,00% [-0,60%; 18,60%] p=0,0647	4,99 [0,60; 41,49] p=0,1373
Gefäßbrkrankungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1397								
männlich	17/159 (10,7%)	NA [NA; NA]	2/166 (1,2%)	NA [NA; NA]	9,82 [2,23; 43,22] p=0,0003	8,87 [2,08; 37,79] p=0,0031	9,50% [4,40%; 14,60%] p=0,0003	6,14 [1,37; 27,45] p=0,0176
weiblich	15/187 (8,0%)	NA [NA; NA]	6/188 (3,2%)	NA [NA; NA]	2,65 [1,00; 6,97] p=0,0422	2,51 [1,00; 6,34] p=0,0508	4,80% [0,20%; 9,50%] p=0,0410	1,14 [0,38; 3,38] p=0,8185
Gefäßbrkrankungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,5188								
65-<75 Jahre	16/208 (7,7%)	NA [NA; NA]	6/224 (2,7%)	NA [NA; NA]	3,03 [1,16; 7,89] p=0,0180	2,87 [1,15; 7,20] p=0,0245	5,00% [0,80%; 9,20%] p=0,0191	1,39 [0,48; 4,01] p=0,5438
≥75 Jahre	13/102 (12,7%)	NA [NA; NA]	2/106 (1,9%)	NA [NA; NA]	7,60 [1,67; 34,57] p=0,0025	6,75 [1,56; 29,19] p=0,0105	10,90% [3,90%; 17,80%] p=0,0023	4,57 [0,99; 21,19] p=0,0522
<65 Jahre	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30% [-0,70%; 17,40%] p=0,0704	NA [NA; NA] NA
Gefäßbrkrankungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7821								
IgG	12/204 (5,9%)	NA [NA; NA]	5/217 (2,3%)	NA [NA; NA]	2,65 [0,92; 7,66] p=0,0626	2,55 [0,92; 7,12] p=0,0733	3,60% [-0,20%; 7,40%] p=0,0647	1,22 [0,37; 4,01] p=0,7390
nicht-IgG	9/81 (11,1%)	NA [NA; NA]	3/83 (3,6%)	NA [NA; NA]	3,33 [0,87; 12,79] p=0,0661	3,07 [0,86; 10,95] p=0,0831	7,50% [-0,40%; 15,40%] p=0,0641	2,38 [0,61; 9,25] p=0,2103
Gefäßbrkrankungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,9124								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
>60 ml/min	20/200 (10,0%)	NA [NA; NA]	5/210 (2,4%)	NA [NA; NA]	4,56 [1,68; 12,39] p=0,0013	4,20 [1,61; 10,98] p=0,0034	7,60% [3,00%; 12,30%] p=0,0013	2,06 [0,70; 6,05] p=0,1868
≤60 ml/min	12/146 (8,2%)	NA [NA; NA]	3/144 (2,1%)	NA [NA; NA]	4,21 [1,16; 15,24] p=0,0185	3,94 [1,14; 13,69] p=0,0306	6,10% [1,10%; 11,20%] p=0,0168	2,85 [0,77; 10,53] p=0,1168
Gefäßerkrankungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4366								
III	15/139 (10,8%)	NA [NA; NA]	4/127 (3,1%)	NA [NA; NA]	3,72 [1,20; 11,52] p=0,0158	3,43 [1,17; 10,05] p=0,0249	7,60% [1,70%; 13,60%] p=0,0123	2,00 [0,61; 6,51] p=0,2489
II	13/139 (9,4%)	NA [NA; NA]	2/160 (1,3%)	NA [NA; NA]	8,15 [1,81; 36,79] p=0,0014	7,48 [1,72; 32,58] p=0,0073	8,10% [3,00%; 13,20%] p=0,0020	3,92 [0,81; 18,87] p=0,0887
I	4/68 (5,9%)	NA [NA; NA]	2/67 (3,0%)	NA [NA; NA]	2,03 [0,36; 11,48] p=0,4158	1,97 [0,37; 10,40] p=0,4242	2,90% [-4,00%; 9,80%] p=0,4118	1,45 [0,24; 8,69] p=0,6856

Tabelle 4-223 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Schwerwiegende UE, Signifikante SOC (MedDRA)*, Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende UE)								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	105/346 (30,3%)	NA [79,64; NA]	43/354 (12,1%)	41,13 [NA; NA]	3,24 [2,17; 4,83] p<0,0001	2,50 [1,81; 3,44] p<0,0001	18,20% [12,30%; 24,10%] p<0,0001	1,79 [1,23; 2,61] p=0,0024
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,0549								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
normal	94/301 (31,2%)	NA [83,25; NA]	33/303 (10,9%)	41,13 [NA; NA]	3,71 [2,40; 5,75] p<0,0001	2,87 [1,99; 4,12] p<0,0001	20,30% [14,00%; 26,60%] p<0,0001	2,13 [1,40; 3,23] p=0,0004
beeinträchtigt	11/45 (24,4%)	NA [59,73; NA]	10/51 (19,6%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,50; 3,50] p=0,5693	1,25 [0,58; 2,66] p=0,5680	4,80% [-11,80%; 21,50%] p=0,5685	0,64 [0,23; 1,77] p=0,3900
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,5042								
weiß	90/293 (30,7%)	NA [76,81; NA]	39/302 (12,9%)	41,13 [NA; NA]	2,99 [1,97; 4,54] p<0,0001	2,38 [1,69; 3,34] p<0,0001	17,80% [11,30%; 24,30%] p<0,0001	1,66 [1,11; 2,48] p=0,0129
andere	15/53 (28,3%)	NA [47,87; NA]	4/52 (7,7%)	NA [NA; NA]	4,74 [1,45; 15,45] p=0,0063	3,68 [1,31; 10,35] p=0,0136	20,60% [6,50%; 34,70%] p=0,0042	2,97 [0,95; 9,21] p=0,0600
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende UE), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,0337								
EMA-Population	89/271 (32,8%)	83,28 [63,28; NA]	30/269 (11,2%)	NA [NA; NA]	3,90 [2,47; 6,15] p<0,0001	2,94 [2,02; 4,30] p<0,0001	21,70% [14,90%; 28,40%] p<0,0001	2,15 [1,39; 3,32] p=0,0006
Nicht EMA-Population	16/75 (21,3%)	NA [NA; NA]	13/85 (15,3%)	41,13 [NA; NA]	1,50 [0,67; 3,37] p=0,3239	1,40 [0,72; 2,71] p=0,3250	6,00% [-6,00%; 18,10%] p=0,3248	0,92 [0,41; 2,05] p=0,8360
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6549								
Europa	85/286 (29,7%)	NA [76,81; NA]	34/293 (11,6%)	41,13 [NA; NA]	3,22 [2,08; 4,99] p<0,0001	2,56 [1,78; 3,68] p<0,0001	18,10% [11,70%; 24,60%] p<0,0001	1,85 [1,21; 2,81] p=0,0043
andere	20/60 (33,3%)	NA [45,08; NA]	9/61 (14,8%)	NA [NA; NA]	2,89 [1,19; 7,02] p=0,0171	2,26 [1,12; 4,56] p=0,0227	18,60% [3,70%; 33,50%] p=0,0144	1,55 [0,67; 3,59] p=0,3014
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende UE), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0422								
1-2	84/268 (31,3%)	83,28 [62,82; NA]	27/256 (10,5%)	41,13 [NA; NA]	3,87 [2,41; 6,23] p<0,0001	2,97 [2,00; 4,43] p<0,0001	20,80% [14,10%; 27,50%] p<0,0001	2,15 [1,36; 3,39] p=0,0010

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
0	21/78 (26,9%)	NA [NA; NA]	16/98 (16,3%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,91; 3,93] p=0,0875	1,65 [0,93; 2,94] p=0,0901	10,60% [-1,70%; 22,90%] p=0,0904	1,13 [0,56; 2,29] p=0,7396
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,6058								
Standardrisiko	79/258 (30,6%)	NA [83,25; NA]	27/256 (10,5%)	NA [NA; NA]	3,74 [2,32; 6,04] p<0,0001	2,90 [1,94; 4,34] p<0,0001	20,10% [13,30%; 26,80%] p<0,0001	2,03 [1,28; 3,22] p=0,0026
Hochrisiko	16/53 (30,2%)	NA [56,97; NA]	7/44 (15,9%)	NA [NA; NA]	2,29 [0,84; 6,20] p=0,1015	1,90 [0,86; 4,19] p=0,1134	14,30% [-2,10%; 30,70%] p=0,0882	1,86 [0,76; 4,58] p=0,1742
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6424								
weiblich	57/187 (30,5%)	NA [63,28; NA]	21/188 (11,2%)	NA [NA; NA]	3,49 [2,01; 6,05] p<0,0001	2,73 [1,73; 4,31] p<0,0001	19,30% [11,30%; 27,30%] p<0,0001	1,75 [1,02; 3,01] p=0,0407
männlich	48/159 (30,2%)	NA [76,29; NA]	22/166 (13,3%)	41,13 [NA; NA]	2,83 [1,61; 4,97] p=0,0002	2,28 [1,45; 3,59] p=0,0004	16,90% [8,10%; 25,70%] p=0,0002	1,83 [1,08; 3,09] p=0,0245
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,9214								
>60 ml/min	59/200 (29,5%)	NA [76,81; NA]	25/210 (11,9%)	41,13 [NA; NA]	3,10 [1,85; 5,19] p<0,0001	2,48 [1,62; 3,79] p<0,0001	17,60% [9,90%; 25,30%] p<0,0001	1,71 [1,04; 2,82] p=0,0356
≤60 ml/min	46/146 (31,5%)	NA [62,46; NA]	18/144 (12,5%)	NA [NA; NA]	3,22 [1,76; 5,90] p<0,0001	2,52 [1,54; 4,13] p=0,0002	19,00% [9,70%; 28,30%] p<0,0001	1,89 [1,07; 3,35] p=0,0286
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,9539								
65-<75 Jahre	62/208 (29,8%)	NA [83,25; NA]	24/224 (10,7%)	41,13 [NA; NA]	3,54 [2,11; 5,94] p<0,0001	2,78 [1,81; 4,28] p<0,0001	19,10% [11,70%; 26,50%] p<0,0001	1,98 [1,20; 3,26] p=0,0072
≥75 Jahre	35/102 (34,3%)	79,64 [45,37; NA]	17/106 (16,0%)	NA [NA; NA]	2,73 [1,41; 5,29] p=0,0024	2,14 [1,28; 3,57] p=0,0036	18,30% [6,70%; 29,80%] p=0,0019	1,55 [0,84; 2,87] p=0,1646

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
<65 Jahre	8/36 (22,2%)	NA [52,47; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	3,14 [0,60; 16,32] p=0,1608	2,67 [0,62; 11,49] p=0,1882	13,90% [-3,60%; 31,40%] p=0,1201	1,83 [0,36; 9,46] p=0,4687
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,9553								
IgG	64/204 (31,4%)	NA [76,81; NA]	30/217 (13,8%)	41,13 [NA; NA]	2,85 [1,75; 4,63] p<0,0001	2,27 [1,54; 3,35] p<0,0001	17,50% [9,70%; 25,40%] p<0,0001	1,69 [1,06; 2,67] p=0,0257
nicht-IgG	22/81 (27,2%)	NA [56,02; NA]	10/83 (12,0%)	NA [NA; NA]	2,72 [1,20; 6,20] p=0,0149	2,25 [1,14; 4,46] p=0,0195	15,10% [3,20%; 27,10%] p=0,0132	1,75 [0,80; 3,82] p=0,1616
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7668								
II	45/139 (32,4%)	NA [56,97; NA]	19/160 (11,9%)	NA [NA; NA]	3,55 [1,96; 6,45] p<0,0001	2,73 [1,68; 4,43] p<0,0001	20,50% [11,20%; 29,80%] p<0,0001	1,99 [1,13; 3,52] p=0,0174
III	43/139 (30,9%)	83,28 [62,46; NA]	16/127 (12,6%)	NA [NA; NA]	3,11 [1,65; 5,87] p=0,0003	2,46 [1,46; 4,13] p=0,0007	18,30% [8,70%; 27,90%] p=0,0002	1,86 [1,02; 3,39] p=0,0434
I	17/68 (25,0%)	NA [76,29; NA]	8/67 (11,9%)	41,13 [NA; NA]	2,46 [0,98; 6,17] p=0,0517	2,09 [0,97; 4,52] p=0,0599	13,10% [0,20%; 26,00%] p=0,0471	1,22 [0,48; 3,08] p=0,6788

Tabelle 4-224 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Signifikante SOC (MedDRA), Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Nervensystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten))								
Erkrankungen des Nervensystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	1/346 (0,3%)	NA [NA; NA]	13/354 (3,7%)	NA [NA; NA]	0,08 [0,01; 0,59] p=0,0015	0,08 [0,01; 0,61] p=0,0152	-3,30% [-5,40%; -1,30%] p=0,0013	0,08 [0,01; 0,59] p=0,0135

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Nervensystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,9993								
EMA-Population	1/271 (0,4%)	NA [NA; NA]	13/269 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,07 [0,01; 0,56] p=0,0011	0,08 [0,01; 0,58] p=0,0129	-4,50% [-7,10%; -1,80%] p=0,0010	0,07 [0,01; 0,54] p=0,0105
Nicht EMA-Population	0/75 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Nervensystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,9994								
normal	1/301 (0,3%)	NA [NA; NA]	13/303 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,07 [0,01; 0,57] p=0,0012	0,08 [0,01; 0,59] p=0,0134	-4,00% [-6,30%; -1,60%] p=0,0011	0,07 [0,01; 0,55] p=0,0113
beeinträchtigt	0/45 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/51 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Nervensystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,9920								
weiß	1/293 (0,3%)	NA [NA; NA]	11/302 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,09 [0,01; 0,71] p=0,0042	0,09 [0,01; 0,72] p=0,0230	-3,30% [-5,50%; -1,10%] p=0,0035	0,09 [0,01; 0,68] p=0,0197
andere	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/52 (3,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,80% [-9,10%; 1,40%] p=0,1492	NA [NA; NA] p=0,9964
Erkrankungen des Nervensystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9929								
Europa	1/286 (0,3%)	NA [NA; NA]	9/293 (3,1%)	NA [NA; NA]	0,11 [0,01; 0,88] p=0,0120	0,11 [0,01; 0,89] p=0,0386	-2,70% [-4,80%; -0,60%] p=0,0107	0,11 [0,01; 0,84] p=0,0339
andere	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,60% [-12,80%; -0,30%] p=0,0385	NA [NA; NA] p=0,9949
Erkrankungen des Nervensystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
Erkrankungen des Nervensystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Nervensystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
Erkrankungen des Nervensystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
Erkrankungen des Nervensystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
Erkrankungen des Nervensystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
Erkrankungen des Nervensystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								

Tabelle 4-225 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)*, *Signifikante SOC (MedDRA)*, Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Es liegen keine signifikanten SOC vor.								

Verträglichkeit – UE – PT

Tabelle 4-226 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Jegliche UE, Signifikante PT* (MedDRA), Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche UE)								
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	107/346 (30,9%)	NA [NA; NA]	50/354 (14,1%)	41,13 [NA; NA]	2,71 [1,86; 3,94] p<0,0001	2,19 [1,62; 2,97] p<0,0001	16,80% [10,80%; 22,90%] p<0,0001	1,73 [1,22; 2,46] p=0,0021
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche UE), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,5409								
normal	95/301 (31,6%)	NA [NA; NA]	46/303 (15,2%)	41,13 [NA; NA]	2,58 [1,73; 3,83] p<0,0001	2,08 [1,52; 2,85] p<0,0001	16,40% [9,80%; 23,00%] p<0,0001	1,64 [1,14; 2,37] p=0,0080
beeinträchtigt	12/45 (26,7%)	NA [40,18; NA]	4/51 (7,8%)	NA [NA; NA]	4,27 [1,27; 14,41] p=0,0140	3,40 [1,18; 9,80] p=0,0234	18,80% [3,90%; 33,70%] p=0,0132	1,94 [0,59; 6,39] p=0,2776
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche UE), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,8182								
weiß	86/293 (29,4%)	NA [NA; NA]	41/302 (13,6%)	41,13 [NA; NA]	2,65 [1,75; 4,00] p<0,0001	2,16 [1,55; 3,02] p<0,0001	15,80% [9,30%; 22,30%] p<0,0001	1,64 [1,11; 2,41] p=0,0128
andere	21/53 (39,6%)	41,03 [19,65; NA]	9/52 (17,3%)	NA [NA; NA]	3,13 [1,27; 7,75] p=0,0118	2,29 [1,16; 4,52] p=0,0171	22,30% [5,60%; 39,00%] p=0,0088	1,81 [0,81; 4,08] p=0,1487
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9542								
Europa	81/286 (28,3%)	NA [NA; NA]	38/293 (13,0%)	41,13 [NA; NA]	2,65 [1,73; 4,06] p<0,0001	2,18 [1,54; 3,10] p<0,0001	15,40% [8,90%; 21,80%] p<0,0001	1,63 [1,09; 2,44] p=0,0175
andere	26/60 (43,3%)	41,03 [10,74; NA]	12/61 (19,7%)	NA [NA; NA]	3,12 [1,39; 7,03] p=0,0052	2,20 [1,23; 3,95] p=0,0080	23,70% [7,60%; 39,70%] p=0,0038	1,81 [0,89; 3,65] p=0,0996
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche UE), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,8614								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
EMA-Population	78/271 (28,8%)	NA [NA; NA]	36/269 (13,4%)	NA [NA; NA]	2,62 [1,69; 4,06] p<0,0001	2,15 [1,50; 3,07] p<0,0001	15,40% [8,60%; 22,20%] p<0,0001	1,68 [1,11; 2,53] p=0,0132
Nicht EMA- Population	29/75 (38,7%)	NA [29,27; NA]	14/85 (16,5%)	41,13 [NA; NA]	3,20 [1,53; 6,69] p=0,0016	2,35 [1,34; 4,10] p=0,0027	22,20% [8,60%; 35,70%] p=0,0013	1,72 [0,88; 3,36] p=0,1152
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,0931								
Standardrisiko	85/258 (32,9%)	NA [NA; NA]	35/256 (13,7%)	NA [NA; NA]	3,10 [2,00; 4,82] p<0,0001	2,41 [1,69; 3,43] p<0,0001	19,30% [12,20%; 26,40%] p<0,0001	1,81 [1,20; 2,73] p=0,0045
Hochrisiko	12/53 (22,6%)	NA [NA; NA]	9/44 (20,5%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,43; 3,02] p=0,7956	1,11 [0,51; 2,38] p=0,7950	2,20% [-14,20%; 18,60%] p=0,7938	0,79 [0,32; 1,95] p=0,6068
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche UE), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,8991								
1-2	82/268 (30,6%)	NA [NA; NA]	37/256 (14,5%)	41,13 [NA; NA]	2,61 [1,69; 4,03] p<0,0001	2,12 [1,49; 3,00] p<0,0001	16,10% [9,10%; 23,10%] p<0,0001	1,64 [1,09; 2,46] p=0,0165
0	25/78 (32,1%)	NA [NA; NA]	13/98 (13,3%)	NA [NA; NA]	3,08 [1,45; 6,55] p=0,0027	2,42 [1,32; 4,41] p=0,0040	18,80% [6,40%; 31,10%] p=0,0029	1,81 [0,90; 3,62] p=0,0957
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche UE), Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,7701								
65-<75 Jahre	71/208 (34,1%)	NA [NA; NA]	31/224 (13,8%)	41,13 [NA; NA]	3,23 [2,01; 5,19] p<0,0001	2,47 [1,69; 3,60] p<0,0001	20,30% [12,40%; 28,20%] p<0,0001	1,76 [1,13; 2,74] p=0,0120
≥75 Jahre	30/102 (29,4%)	NA [NA; NA]	16/106 (15,1%)	NA [NA; NA]	2,34 [1,19; 4,63] p=0,0131	1,95 [1,13; 3,35] p=0,0159	14,30% [3,20%; 25,50%] p=0,0119	1,63 [0,88; 3,04] p=0,1220
<65 Jahre	6/36 (16,7%)	NA [NA; NA]	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,31; 6,24] p=0,6606	1,33 [0,37; 4,83] p=0,6611	4,20% [-13,80%; 22,10%] p=0,6497	1,24 [0,30; 5,19] p=0,7699
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche UE), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,1794								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
>60 ml/min	64/200 (32,0%)	NA [NA; NA]	26/210 (12,4%)	41,13 [NA; NA]	3,33 [2,01; 5,53] p<0,0001	2,58 [1,71; 3,90] p<0,0001	19,60% [11,80%; 27,50%] p<0,0001	1,97 [1,23; 3,17] p=0,0052
≤60 ml/min	43/146 (29,5%)	NA [NA; NA]	24/144 (16,7%)	NA [NA; NA]	2,09 [1,19; 3,67] p=0,0099	1,77 [1,13; 2,75] p=0,0118	12,80% [3,20%; 22,40%] p=0,0089	1,37 [0,81; 2,30] p=0,2357
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6247								
weiblich	60/187 (32,1%)	NA [NA; NA]	30/188 (16,0%)	NA [NA; NA]	2,49 [1,51; 4,09] p=0,0003	2,01 [1,36; 2,97] p=0,0004	16,10% [7,60%; 24,60%] p=0,0002	1,61 [1,02; 2,54] p=0,0394
männlich	47/159 (29,6%)	NA [NA; NA]	20/166 (12,0%)	41,13 [NA; NA]	3,06 [1,72; 5,46] p<0,0001	2,45 [1,52; 3,95] p=0,0002	17,50% [8,90%; 26,20%] p<0,0001	1,78 [1,03; 3,08] p=0,0382
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche UE), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7914								
IgG	54/204 (26,5%)	NA [NA; NA]	30/217 (13,8%)	41,13 [NA; NA]	2,24 [1,37; 3,68] p=0,0012	1,92 [1,28; 2,87] p=0,0016	12,60% [5,00%; 20,20%] p=0,0011	1,54 [0,97; 2,44] p=0,0685
nicht-IgG	24/81 (29,6%)	NA [NA; NA]	14/83 (16,9%)	NA [NA; NA]	2,08 [0,98; 4,38] p=0,0535	1,76 [0,98; 3,15] p=0,0585	12,80% [0,00%; 25,60%] p=0,0506	1,37 [0,69; 2,71] p=0,3690
Infektion der oberen Atemwege (Jegliche UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0478								
II	50/139 (36,0%)	NA [25,95; NA]	19/160 (11,9%)	NA [NA; NA]	4,17 [2,31; 7,53] p<0,0001	3,03 [1,88; 4,88] p<0,0001	24,10% [14,70%; 33,50%] p<0,0001	2,55 [1,48; 4,38] p=0,0007
III	30/139 (21,6%)	NA [NA; NA]	20/127 (15,7%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,79; 2,75] p=0,2246	1,37 [0,82; 2,29] p=0,2277	5,80% [-3,50%; 15,20%] p=0,2199	0,95 [0,53; 1,73] p=0,8789
I	27/68 (39,7%)	NA [18,07; NA]	11/67 (16,4%)	41,13 [NA; NA]	3,35 [1,49; 7,53] p=0,0027	2,42 [1,31; 4,47] p=0,0049	23,30% [8,70%; 37,90%] p=0,0018	1,85 [0,89; 3,86] p=0,1009
Pneumonie (Jegliche UE)								
Pneumonie (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Gesamt	78/346 (22,5%)	NA [NA; NA]	19/354 (5,4%)	44,81 [NA; NA]	5,43 [3,17; 9,32] p<0,0001	4,19 [2,61; 6,73] p<0,0001	17,20% [12,20%; 22,10%] p<0,0001	2,58 [1,52; 4,38] p=0,0005
Pneumonie (Jegliche UE), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,4047								
normal	71/301 (23,6%)	NA [NA; NA]	16/303 (5,3%)	44,81 [NA; NA]	5,54 [3,13; 9,79] p<0,0001	4,47 [2,66; 7,50] p<0,0001	18,30% [12,90%; 23,70%] p<0,0001	2,77 [1,57; 4,91] p=0,0005
beeinträchtigt	7/45 (15,6%)	NA [NA; NA]	3/51 (5,9%)	NA [NA; NA]	2,95 [0,71; 12,17] p=0,1235	2,64 [0,73; 9,62] p=0,1401	9,70% [-2,70%; 22,10%] p=0,1264	2,10 [0,52; 8,44] p=0,2976
Pneumonie (Jegliche UE), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,2798								
weiß	65/293 (22,2%)	NA [NA; NA]	18/302 (6,0%)	44,81 [NA; NA]	4,50 [2,59; 7,80] p<0,0001	3,72 [2,27; 6,12] p<0,0001	16,20% [10,80%; 21,70%] p<0,0001	2,28 [1,31; 3,98] p=0,0036
andere	13/53 (24,5%)	NA [77,63; NA]	1/52 (1,9%)	NA [NA; NA]	16,57 [2,08; 132,10] p=0,0007	12,75 [1,73; 94,02] p=0,0125	22,60% [10,40%; 34,80%] p=0,0003	9,38 [1,20; 73,36] p=0,0330
Pneumonie (Jegliche UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7313								
Europa	62/286 (21,7%)	NA [NA; NA]	15/293 (5,1%)	44,81 [NA; NA]	5,13 [2,84; 9,26] p<0,0001	4,23 [2,47; 7,27] p<0,0001	16,60% [11,20%; 22,00%] p<0,0001	2,77 [1,53; 5,00] p=0,0008
andere	16/60 (26,7%)	NA [77,63; NA]	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	5,18 [1,62; 16,60] p=0,0030	4,07 [1,44; 11,46] p=0,0080	20,10% [7,30%; 32,90%] p=0,0021	2,23 [0,70; 7,12] p=0,1771
Pneumonie (Jegliche UE), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,9848								
EMA-Population	66/271 (24,4%)	NA [NA; NA]	16/269 (5,9%)	NA [NA; NA]	5,09 [2,86; 9,06] p<0,0001	4,09 [2,44; 6,88] p<0,0001	18,40% [12,60%; 24,20%] p<0,0001	2,69 [1,52; 4,76] p=0,0007
Nicht EMA- Population	12/75 (16,0%)	NA [NA; NA]	3/85 (3,5%)	44,81 [NA; NA]	5,21 [1,41; 19,24] p=0,0071	4,53 [1,33; 15,46] p=0,0157	12,50% [3,30%; 21,60%] p=0,0077	2,31 [0,58; 9,16] p=0,2354
Pneumonie (Jegliche UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,5207								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Standardrisiko	58/258 (22,5%)	NA [NA; NA]	12/256 (4,7%)	NA [NA; NA]	5,90 [3,08; 11,29] p<0,0001	4,80 [2,64; 8,71] p<0,0001	17,80% [12,10%; 23,50%] p<0,0001	2,95 [1,54; 5,67] p=0,0012
Hochrisiko	13/53 (24,5%)	NA [76,35; NA]	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	3,25 [0,98; 10,83] p=0,0476	2,70 [0,95; 7,69] p=0,0631	15,40% [1,10%; 29,80%] p=0,0352	2,38 [0,76; 7,39] p=0,1348
Pneumonie (Jegliche UE), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9956								
1-2	63/268 (23,5%)	NA [NA; NA]	15/256 (5,9%)	44,81 [NA; NA]	4,94 [2,73; 8,94] p<0,0001	4,01 [2,35; 6,86] p<0,0001	17,60% [11,80%; 23,50%] p<0,0001	2,61 [1,45; 4,71] p=0,0015
0	15/78 (19,2%)	NA [NA; NA]	4/98 (4,1%)	NA [NA; NA]	5,59 [1,77; 17,64] p=0,0013	4,71 [1,63; 13,63] p=0,0042	15,10% [5,60%; 24,70%] p=0,0019	2,67 [0,82; 8,66] p=0,1032
Pneumonie (Jegliche UE), Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,9169								
65-<75 Jahre	37/208 (17,8%)	NA [NA; NA]	8/224 (3,6%)	44,81 [NA; NA]	5,84 [2,65; 12,87] p<0,0001	4,98 [2,38; 10,45] p<0,0001	14,20% [8,50%; 20,00%] p<0,0001	2,67 [1,18; 6,06] p=0,0183
≥75 Jahre	32/102 (31,4%)	NA [44,42; NA]	9/106 (8,5%)	NA [NA; NA]	4,93 [2,21; 10,97] p<0,0001	3,69 [1,86; 7,35] p=0,0002	22,90% [12,40%; 33,30%] p<0,0001	2,73 [1,27; 5,88] p=0,0103
<65 Jahre	9/36 (25,0%)	NA [56,51; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	3,67 [0,72; 18,76] p=0,1051	3,00 [0,71; 12,69] p=0,1355	16,70% [-1,30%; 34,60%] p=0,0688	2,23 [0,45; 11,06] p=0,3260
Pneumonie (Jegliche UE), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,2093								
>60 ml/min	40/200 (20,0%)	NA [NA; NA]	7/210 (3,3%)	44,81 [NA; NA]	7,25 [3,16; 16,61] p<0,0001	6,00 [2,75; 13,08] p<0,0001	16,70% [10,60%; 22,70%] p<0,0001	3,15 [1,34; 7,39] p=0,0084
≤60 ml/min	38/146 (26,0%)	NA [NA; NA]	12/144 (8,3%)	NA [NA; NA]	3,87 [1,93; 7,77] p<0,0001	3,12 [1,70; 5,73] p=0,0002	17,70% [9,30%; 26,10%] p<0,0001	2,34 [1,19; 4,59] p=0,0134
Pneumonie (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5067								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
männlich	45/159 (28,3%)	NA [80,16; NA]	10/166 (6,0%)	44,81 [NA; NA]	6,16 [2,98; 12,73] p<0,0001	4,70 [2,45; 9,00] p<0,0001	22,30% [14,40%; 30,20%] p<0,0001	3,58 [1,77; 7,24] p=0,0004
weiblich	33/187 (17,6%)	NA [NA; NA]	9/188 (4,8%)	NA [NA; NA]	4,26 [1,98; 9,19] p<0,0001	3,69 [1,81; 7,49] p=0,0003	12,90% [6,60%; 19,10%] p<0,0001	1,76 [0,78; 3,98] p=0,1726
Pneumonie (Jegliche UE), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,6477								
IgG	42/204 (20,6%)	NA [NA; NA]	12/217 (5,5%)	44,81 [NA; NA]	4,43 [2,26; 8,69] p<0,0001	3,72 [2,02; 6,87] p<0,0001	15,10% [8,70%; 21,40%] p<0,0001	2,39 [1,21; 4,71] p=0,0117
nicht-IgG	19/81 (23,5%)	NA [61,44; NA]	4/83 (4,8%)	NA [NA; NA]	6,05 [1,96; 18,70] p=0,0006	4,87 [1,73; 13,69] p=0,0027	18,60% [8,30%; 29,00%] p=0,0004	3,27 [1,07; 10,05] p=0,0382
Pneumonie (Jegliche UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9946								
III	35/139 (25,2%)	NA [NA; NA]	8/127 (6,3%)	NA [NA; NA]	5,01 [2,22; 11,27] p<0,0001	4,00 [1,93; 8,29] p=0,0002	18,90% [10,50%; 27,20%] p<0,0001	3,51 [1,61; 7,65] p=0,0016
II	34/139 (24,5%)	NA [80,16; NA]	9/160 (5,6%)	NA [NA; NA]	5,43 [2,50; 11,80] p<0,0001	4,35 [2,16; 8,74] p<0,0001	18,80% [10,80%; 26,80%] p<0,0001	1,82 [0,80; 4,14] p=0,1554
I	9/68 (13,2%)	NA [NA; NA]	2/67 (3,0%)	44,81 [NA; NA]	4,96 [1,03; 23,88] p=0,0301	4,43 [0,99; 19,76] p=0,0508	10,30% [1,20%; 19,30%] p=0,0260	2,48 [0,48; 12,68] p=0,2755
Anämie (Jegliche UE)								
Anämie (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	112/346 (32,4%)	NA [NA; NA]	131/354 (37,0%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,59; 1,11] p=0,1962	0,88 [0,71; 1,07] p=0,1970	-4,60% [-11,70%; 2,40%] p=0,1951	0,69 [0,53; 0,90] p=0,0056
Anämie (Jegliche UE), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,3605								
normal	97/301 (32,2%)	NA [NA; NA]	116/303 (38,3%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,55; 1,07] p=0,1195	0,84 [0,68; 1,05] p=0,1205	-6,10% [-13,70%; 1,50%] p=0,1184	0,65 [0,49; 0,87] p=0,0035

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
beeinträchtigt	15/45 (33,3%)	NA [62,46; NA]	15/51 (29,4%)	NA [7,59; NA]	1,20 [0,51; 2,85] p=0,6807	1,13 [0,63; 2,05] p=0,6790	3,90% [-14,70%; 22,50%] p=0,6795	1,05 [0,51; 2,19] p=0,8898
Anämie (Jegliche UE), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,9896								
weiß	96/293 (32,8%)	NA [NA; NA]	114/302 (37,7%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,57; 1,13] p=0,2038	0,87 [0,70; 1,08] p=0,2047	-5,00% [-12,70%; 2,70%] p=0,2026	0,70 [0,53; 0,94] p=0,0156
andere	16/53 (30,2%)	NA [45,54; NA]	17/52 (32,7%)	NA [7,59; NA]	0,89 [0,39; 2,03] p=0,7833	0,92 [0,53; 1,63] p=0,7824	-2,50% [-20,30%; 15,30%] p=0,7823	0,68 [0,33; 1,41] p=0,2976
Anämie (Jegliche UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4809								
Europa	92/286 (32,2%)	NA [NA; NA]	106/293 (36,2%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,59; 1,18] p=0,3096	0,89 [0,71; 1,12] p=0,3101	-4,00% [-11,70%; 3,70%] p=0,3086	0,74 [0,55; 0,99] p=0,0406
andere	20/60 (33,3%)	NA [45,54; NA]	25/61 (41,0%)	NA [5,52; NA]	0,72 [0,34; 1,51] p=0,3860	0,81 [0,51; 1,30] p=0,3866	-7,70% [-24,80%; 9,50%] p=0,3823	0,54 [0,29; 1,02] p=0,0569
Anämie (Jegliche UE), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,9203								
EMA-Population	88/271 (32,5%)	NA [NA; NA]	100/269 (37,2%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,57; 1,16] p=0,2519	0,87 [0,69; 1,10] p=0,2523	-4,70% [-12,70%; 3,30%] p=0,2509	0,69 [0,51; 0,94] p=0,0170
Nicht EMA- Population	24/75 (32,0%)	NA [NA; NA]	31/85 (36,5%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,42; 1,58] p=0,5537	0,88 [0,57; 1,35] p=0,5540	-4,50% [-19,20%; 10,20%] p=0,5512	0,71 [0,41; 1,25] p=0,2343
Anämie (Jegliche UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,4772								
Standardrisiko	81/258 (31,4%)	NA [NA; NA]	104/256 (40,6%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,47; 0,96] p=0,0294	0,77 [0,61; 0,98] p=0,0304	-9,20% [-17,50%; -1,00%] p=0,0286	0,56 [0,41; 0,77] p=0,0003
Hochrisiko	16/53 (30,2%)	NA [NA; NA]	15/44 (34,1%)	NA [9,76; NA]	0,84 [0,35; 1,97] p=0,6831	0,89 [0,50; 1,58] p=0,6812	-3,90% [-22,60%; 14,80%] p=0,6822	0,76 [0,37; 1,55] p=0,4438
Anämie (Jegliche UE), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3769								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
1-2	88/268 (32,8%)	NA [NA; NA]	92/256 (35,9%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,61; 1,25] p=0,4553	0,91 [0,72; 1,16] p=0,4550	-3,10% [-11,20%; 5,00%] p=0,4548	0,74 [0,55; 1,00] p=0,0542
0	24/78 (30,8%)	NA [NA; NA]	39/98 (39,8%)	NA [7,13; NA]	0,67 [0,36; 1,26] p=0,2160	0,77 [0,51; 1,17] p=0,2215	-9,00% [-23,10%; 5,10%] p=0,2096	0,59 [0,34; 1,02] p=0,0581
Anämie (Jegliche UE), Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,4666								
65-<75 Jahre	64/208 (30,8%)	NA [NA; NA]	79/224 (35,3%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,55; 1,22] p=0,3214	0,87 [0,67; 1,14] p=0,3223	-4,50% [-13,40%; 4,40%] p=0,3196	0,68 [0,48; 0,97] p=0,0319
≥75 Jahre	42/102 (41,2%)	62,46 [17,94; NA]	44/106 (41,5%)	NA [6,96; NA]	0,99 [0,57; 1,71] p=0,9612	0,99 [0,72; 1,37] p=0,9611	-0,30% [-13,70%; 13,10%] p=0,9611	0,79 [0,51; 1,23] p=0,2973
<65 Jahre	6/36 (16,7%)	NA [NA; NA]	8/24 (33,3%)	NA [7,62; NA]	0,40 [0,12; 1,35] p=0,1381	0,50 [0,20; 1,26] p=0,1414	-16,70% [-39,10%; 5,80%] p=0,1456	0,51 [0,17; 1,47] p=0,2107
Anämie (Jegliche UE), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,3487								
>60 ml/min	58/200 (29,0%)	NA [NA; NA]	64/210 (30,5%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,61; 1,42] p=0,7441	0,95 [0,71; 1,28] p=0,7439	-1,50% [-10,30%; 7,40%] p=0,7437	0,80 [0,55; 1,16] p=0,2420
≤60 ml/min	54/146 (37,0%)	NA [62,46; NA]	67/144 (46,5%)	11,76 [5,39; NA]	0,68 [0,42; 1,08] p=0,1000	0,80 [0,60; 1,05] p=0,1016	-9,50% [-20,80%; 1,80%] p=0,0979	0,58 [0,40; 0,85] p=0,0054
Anämie (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9728								
weiblich	66/187 (35,3%)	NA [NA; NA]	76/188 (40,4%)	NA [11,76; NA]	0,80 [0,53; 1,22] p=0,3063	0,87 [0,67; 1,13] p=0,3068	-5,10% [-14,90%; 4,70%] p=0,3050	0,71 [0,50; 1,00] p=0,0481
männlich	46/159 (28,9%)	NA [NA; NA]	55/166 (33,1%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,51; 1,32] p=0,4140	0,87 [0,63; 1,21] p=0,4144	-4,20% [-14,20%; 5,80%] p=0,4124	0,69 [0,46; 1,04] p=0,0750
Anämie (Jegliche UE), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7894								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
IgG	67/204 (32,8%)	NA [NA; NA]	83/217 (38,2%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,53; 1,18] p=0,2476	0,86 [0,66; 1,11] p=0,2489	-5,40% [-14,50%; 3,70%] p=0,2458	0,63 [0,44; 0,89] p=0,0080
nicht-IgG	22/81 (27,2%)	NA [NA; NA]	30/83 (36,1%)	NA [9,76; NA]	0,66 [0,34; 1,28] p=0,2178	0,75 [0,48; 1,19] p=0,2205	-9,00% [-23,10%; 5,20%] p=0,2138	0,68 [0,39; 1,19] p=0,1800
Anämie (Jegliche UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1887								
II	50/139 (36,0%)	NA [70,21; NA]	53/160 (33,1%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,70; 1,83] p=0,6061	1,09 [0,79; 1,48] p=0,6052	2,80% [-8,00%; 13,70%] p=0,6058	0,89 [0,59; 1,34] p=0,5861
III	48/139 (34,5%)	NA [62,46; NA]	59/127 (46,5%)	7,66 [5,22; NA]	0,61 [0,37; 1,00] p=0,0480	0,74 [0,55; 1,00] p=0,0490	-11,90% [-23,70%; -0,20%] p=0,0464	0,59 [0,40; 0,88] p=0,0089
I	14/68 (20,6%)	NA [NA; NA]	19/67 (28,4%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,30; 1,45] p=0,2954	0,73 [0,40; 1,33] p=0,2974	-7,80% [-22,20%; 6,70%] p=0,2920	0,51 [0,24; 1,07] p=0,0765
Ödem peripher (Jegliche UE)								
Ödem peripher (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	68/346 (19,7%)	NA [NA; NA]	39/354 (11,0%)	NA [NA; NA]	1,98 [1,29; 3,03] p=0,0014	1,79 [1,24; 2,58] p=0,0018	8,70% [3,40%; 14,00%] p=0,0013	1,62 [1,08; 2,42] p=0,0195
Ödem peripher (Jegliche UE), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,9728								
normal	56/301 (18,6%)	NA [NA; NA]	39/303 (12,9%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,99; 2,41] p=0,0532	1,45 [0,99; 2,11] p=0,0550	5,70% [-0,10%; 11,50%] p=0,0524	1,27 [0,83; 1,93] p=0,2663
beeinträchtigt	12/45 (26,7%)	NA [NA; NA]	0/51 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	26,70% [13,70%; 39,60%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Ödem peripher (Jegliche UE), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,1233								
weiß	60/293 (20,5%)	NA [NA; NA]	31/302 (10,3%)	NA [NA; NA]	2,25 [1,41; 3,59] p=0,0005	2,00 [1,33; 2,98] p=0,0008	10,20% [4,50%; 16,00%] p=0,0005	1,80 [1,15; 2,80] p=0,0096

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
andere	8/53 (15,1%)	NA [NA; NA]	8/52 (15,4%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,34; 2,83] p=0,9672	0,98 [0,40; 2,42] p=0,9670	-0,30% [-14,00%; 13,50%] p=0,9670	0,87 [0,33; 2,32] p=0,7810
Ödem peripher (Jegliche UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5659								
Europa	56/286 (19,6%)	NA [NA; NA]	31/293 (10,6%)	NA [NA; NA]	2,06 [1,28; 3,30] p=0,0025	1,85 [1,23; 2,78] p=0,0031	9,00% [3,20%; 14,80%] p=0,0023	1,67 [1,07; 2,62] p=0,0245
andere	12/60 (20,0%)	NA [NA; NA]	8/61 (13,1%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,62; 4,40] p=0,3100	1,52 [0,67; 3,46] p=0,3135	6,90% [-6,30%; 20,10%] p=0,3066	1,30 [0,53; 3,23] p=0,5684
Ödem peripher (Jegliche UE), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,2124								
EMA-Population	58/271 (21,4%)	NA [NA; NA]	36/269 (13,4%)	NA [NA; NA]	1,76 [1,12; 2,78] p=0,0141	1,60 [1,09; 2,34] p=0,0155	8,00% [1,70%; 14,40%] p=0,0134	1,39 [0,91; 2,13] p=0,1299
Nicht EMA- Population	10/75 (13,3%)	NA [NA; NA]	3/85 (3,5%)	NA [NA; NA]	4,21 [1,11; 15,91] p=0,0240	3,78 [1,08; 13,22] p=0,0375	9,80% [1,20%; 18,40%] p=0,0261	3,88 [1,07; 14,11] p=0,0395
Ödem peripher (Jegliche UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,3271								
Standardrisiko	54/258 (20,9%)	NA [NA; NA]	26/256 (10,2%)	NA [NA; NA]	2,34 [1,41; 3,88] p=0,0008	2,06 [1,33; 3,18] p=0,0011	10,80% [4,60%; 17,00%] p=0,0006	1,79 [1,11; 2,89] p=0,0174
Hochrisiko	10/53 (18,9%)	NA [NA; NA]	7/44 (15,9%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,42; 3,55] p=0,7042	1,19 [0,49; 2,86] p=0,7038	3,00% [-12,10%; 18,10%] p=0,7008	1,19 [0,45; 3,12] p=0,7279
Ödem peripher (Jegliche UE), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,8740								
1-2	47/268 (17,5%)	NA [NA; NA]	25/256 (9,8%)	NA [NA; NA]	1,97 [1,17; 3,30] p=0,0099	1,80 [1,14; 2,83] p=0,0115	7,80% [1,90%; 13,60%] p=0,0089	1,64 [1,00; 2,69] p=0,0496
0	21/78 (26,9%)	NA [NA; NA]	14/98 (14,3%)	NA [NA; NA]	2,21 [1,04; 4,70] p=0,0375	1,89 [1,03; 3,46] p=0,0408	12,60% [0,60%; 24,70%] p=0,0396	1,64 [0,81; 3,29] p=0,1679
Ödem peripher (Jegliche UE), Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,9065								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
65-<75 Jahre	39/208 (18,8%)	NA [NA; NA]	24/224 (10,7%)	NA [NA; NA]	1,92 [1,11; 3,33] p=0,0182	1,75 [1,09; 2,81] p=0,0202	8,00% [1,40%; 14,70%] p=0,0183	1,70 [1,02; 2,84] p=0,0414
≥75 Jahre	27/102 (26,5%)	NA [NA; NA]	14/106 (13,2%)	NA [NA; NA]	2,37 [1,16; 4,83] p=0,0165	2,00 [1,12; 3,60] p=0,0199	13,30% [2,50%; 24,00%] p=0,0153	1,56 [0,79; 3,06] p=0,1989
<65 Jahre	2/36 (5,6%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,12; 15,81] p=0,8105	1,33 [0,13; 13,90] p=0,8099	1,40% [-9,60%; 12,30%] p=0,8037	1,43 [0,13; 15,75] p=0,7726
Ödem peripher (Jegliche UE), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,8173								
>60 ml/min	39/200 (19,5%)	NA [NA; NA]	24/210 (11,4%)	NA [NA; NA]	1,88 [1,08; 3,26] p=0,0237	1,71 [1,07; 2,73] p=0,0259	8,10% [1,10%; 15,00%] p=0,0233	1,58 [0,94; 2,66] p=0,0811
≤60 ml/min	29/146 (19,9%)	NA [NA; NA]	15/144 (10,4%)	NA [NA; NA]	2,13 [1,09; 4,17] p=0,0252	1,91 [1,07; 3,40] p=0,0290	9,40% [1,30%; 17,60%] p=0,0235	1,62 [0,85; 3,08] p=0,1391
Ödem peripher (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4386								
weiblich	43/187 (23,0%)	NA [NA; NA]	22/188 (11,7%)	NA [NA; NA]	2,25 [1,29; 3,94] p=0,0039	1,97 [1,23; 3,15] p=0,0051	11,30% [3,70%; 18,90%] p=0,0035	1,94 [1,16; 3,27] p=0,0120
männlich	25/159 (15,7%)	NA [NA; NA]	17/166 (10,2%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,85; 3,16] p=0,1414	1,53 [0,86; 2,73] p=0,1449	5,50% [-1,80%; 12,80%] p=0,1410	1,18 [0,62; 2,25] p=0,6219
Ödem peripher (Jegliche UE), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7324								
IgG	33/204 (16,2%)	NA [NA; NA]	22/217 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,71 [0,96; 3,05] p=0,0665	1,60 [0,96; 2,64] p=0,0695	6,00% [-0,40%; 12,50%] p=0,0667	1,41 [0,81; 2,44] p=0,2244
nicht-IgG	16/81 (19,8%)	NA [NA; NA]	9/83 (10,8%)	NA [NA; NA]	2,02 [0,84; 4,89] p=0,1136	1,82 [0,85; 3,88] p=0,1205	8,90% [-2,00%; 19,90%] p=0,1108	1,62 [0,70; 3,74] p=0,2611
Ödem peripher (Jegliche UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5063								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
II	31/139 (22,3%)	NA [NA; NA]	16/160 (10,0%)	NA [NA; NA]	2,58 [1,34; 4,96] p=0,0036	2,23 [1,27; 3,90] p=0,0049	12,30% [4,00%; 20,60%] p=0,0038	2,17 [1,18; 4,00] p=0,0128
III	21/139 (15,1%)	NA [NA; NA]	12/127 (9,4%)	NA [NA; NA]	1,71 [0,80; 3,63] p=0,1628	1,60 [0,82; 3,12] p=0,1680	5,70% [-2,20%; 13,50%] p=0,1567	1,33 [0,64; 2,77] p=0,4424
I	16/68 (23,5%)	NA [NA; NA]	11/67 (16,4%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,67; 3,69] p=0,3035	1,43 [0,72; 2,86] p=0,3063	7,10% [-6,30%; 20,50%] p=0,2993	1,24 [0,56; 2,72] p=0,6012
Schüttelfrost (Jegliche UE)								
Schüttelfrost (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	28/346 (8,1%)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7%)	NA [NA; NA]	5,12 [2,09; 12,57] p<0,0001	4,76 [2,00; 11,33] p=0,0004	6,40% [3,20%; 9,60%] p<0,0001	4,51 [1,84; 11,04] p=0,0010
Schüttelfrost (Jegliche UE), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,9871								
normal	25/301 (8,3%)	NA [NA; NA]	6/303 (2,0%)	NA [NA; NA]	4,48 [1,81; 11,09] p=0,0004	4,19 [1,75; 10,08] p=0,0013	6,30% [2,80%; 9,80%] p=0,0004	3,95 [1,60; 9,78] p=0,0029
beeinträchtigt	3/45 (6,7%)	NA [NA; NA]	0/51 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,70% [-0,60%; 14,00%] p=0,0730	NA [NA; NA] NA
Schüttelfrost (Jegliche UE), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,7586								
weiß	20/293 (6,8%)	NA [NA; NA]	4/302 (1,3%)	NA [NA; NA]	5,46 [1,84; 16,17] p=0,0007	5,15 [1,78; 14,90] p=0,0025	5,50% [2,30%; 8,70%] p=0,0007	4,75 [1,60; 14,15] p=0,0051
andere	8/53 (15,1%)	NA [NA; NA]	2/52 (3,8%)	NA [NA; NA]	4,44 [0,90; 22,04] p=0,0507	3,92 [0,87; 17,61] p=0,0743	11,20% [0,30%; 22,20%] p=0,0443	3,91 [0,82; 18,73] p=0,0882
Schüttelfrost (Jegliche UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6346								
Europa	21/286 (7,3%)	NA [NA; NA]	4/293 (1,4%)	NA [NA; NA]	5,72 [1,94; 16,90] p=0,0004	5,38 [1,87; 15,47] p=0,0018	6,00% [2,70%; 9,30%] p=0,0004	5,02 [1,70; 14,85] p=0,0036

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
andere	7/60 (11,7%)	NA [NA; NA]	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	3,90 [0,78; 19,58] p=0,0800	3,56 [0,77; 16,44] p=0,1041	8,40% [-0,90%; 17,70%] p=0,0762	3,41 [0,70; 16,76] p=0,1303
Schüttelfrost (Jegliche UE), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,1365								
EMA-Population	23/271 (8,5%)	NA [NA; NA]	3/269 (1,1%)	NA [NA; NA]	8,22 [2,44; 27,73] p<0,0001	7,61 [2,31; 25,05] p=0,0008	7,40% [3,80%; 10,90%] p<0,0001	7,55 [2,24; 25,40] p=0,0011
Nicht EMA- Population	5/75 (6,7%)	NA [NA; NA]	3/85 (3,5%)	NA [NA; NA]	1,95 [0,45; 8,46] p=0,3651	1,89 [0,47; 7,64] p=0,3723	3,10% [-3,70%; 10,00%] p=0,3711	1,49 [0,33; 6,71] p=0,6035
Schüttelfrost (Jegliche UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,9876								
Standardrisiko	19/258 (7,4%)	NA [NA; NA]	5/256 (2,0%)	NA [NA; NA]	3,99 [1,47; 10,86] p=0,0037	3,77 [1,43; 9,95] p=0,0073	5,40% [1,80%; 9,00%] p=0,0033	3,41 [1,25; 9,30] p=0,0169
Hochrisiko	7/53 (13,2%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,20% [4,10%; 22,30%] p=0,0045	NA [NA; NA] NA
Schüttelfrost (Jegliche UE), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1157								
1-2	24/268 (9,0%)	NA [NA; NA]	3/256 (1,2%)	NA [NA; NA]	8,29 [2,47; 27,90] p<0,0001	7,64 [2,33; 25,07] p=0,0008	7,80% [4,10%; 11,40%] p<0,0001	7,33 [2,18; 24,67] p=0,0013
0	4/78 (5,1%)	NA [NA; NA]	3/98 (3,1%)	NA [NA; NA]	1,71 [0,37; 7,88] p=0,4870	1,68 [0,39; 7,26] p=0,4906	2,10% [-3,90%; 8,00%] p=0,4971	1,61 [0,36; 7,21] p=0,5356
Schüttelfrost (Jegliche UE), Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,9342								
65-<75 Jahre	14/208 (6,7%)	NA [NA; NA]	4/224 (1,8%)	NA [NA; NA]	3,97 [1,28; 12,26] p=0,0103	3,77 [1,26; 11,27] p=0,0176	4,90% [1,10%; 8,80%] p=0,0112	3,24 [1,04; 10,11] p=0,0432
≥75 Jahre	10/102 (9,8%)	NA [NA; NA]	2/106 (1,9%)	NA [NA; NA]	5,65 [1,21; 26,47] p=0,0146	5,20 [1,17; 23,14] p=0,0306	7,90% [1,60%; 14,20%] p=0,0142	5,32 [1,15; 24,52] p=0,0321

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
<65 Jahre	4/36 (11,1%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,10% [0,80%; 21,40%] p=0,0339	NA [NA; NA] NA
Schüttelfrost (Jegliche UE), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,1972								
>60 ml/min	21/200 (10,5%)	NA [NA; NA]	3/210 (1,4%)	NA [NA; NA]	8,10 [2,38; 27,59] p<0,0001	7,35 [2,23; 24,26] p=0,0011	9,10% [4,50%; 13,60%] p<0,0001	7,06 [2,07; 24,06] p=0,0018
≤60 ml/min	7/146 (4,8%)	NA [NA; NA]	3/144 (2,1%)	NA [NA; NA]	2,37 [0,60; 9,34] p=0,2066	2,30 [0,61; 8,73] p=0,2203	2,70% [-1,50%; 6,90%] p=0,2034	2,19 [0,56; 8,52] p=0,2595
Schüttelfrost (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3519								
männlich	15/159 (9,4%)	NA [NA; NA]	2/166 (1,2%)	NA [NA; NA]	8,54 [1,92; 37,99] p=0,0009	7,83 [1,82; 33,69] p=0,0057	8,20% [3,40%; 13,10%] p=0,0009	7,63 [1,72; 33,87] p=0,0075
weiblich	13/187 (7,0%)	NA [NA; NA]	4/188 (2,1%)	NA [NA; NA]	3,44 [1,10; 10,74] p=0,0249	3,27 [1,08; 9,84] p=0,0353	4,80% [0,60%; 9,00%] p=0,0240	3,04 [0,97; 9,51] p=0,0557
Schüttelfrost (Jegliche UE), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,9881								
IgG	19/204 (9,3%)	NA [NA; NA]	6/217 (2,8%)	NA [NA; NA]	3,61 [1,41; 9,23] p=0,0045	3,37 [1,37; 8,27] p=0,0080	6,50% [2,00%; 11,10%] p=0,0047	3,04 [1,19; 7,78] p=0,0202
nicht-IgG	7/81 (8,6%)	NA [NA; NA]	0/83 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,60% [2,50%; 14,80%] p=0,0056	NA [NA; NA] NA
Schüttelfrost (Jegliche UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1605								
II	14/139 (10,1%)	NA [NA; NA]	2/160 (1,3%)	NA [NA; NA]	8,85 [1,97; 39,66] p=0,0007	8,06 [1,86; 34,84] p=0,0052	8,80% [3,50%; 14,10%] p=0,0011	8,59 [1,93; 38,20] p=0,0048
III	10/139 (7,2%)	NA [NA; NA]	1/127 (0,8%)	NA [NA; NA]	9,77 [1,23; 77,42] p=0,0089	9,14 [1,19; 70,37] p=0,0337	6,40% [1,80%; 11,00%] p=0,0059	8,27 [1,04; 65,68] p=0,0457

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
I	4/68 (5,9%)	NA [NA; NA]	3/67 (4,5%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,29; 6,20] p=0,7139	1,31 [0,31; 5,65] p=0,7138	1,40% [-6,10%; 8,90%] p=0,7124	0,97 [0,20; 4,86] p=0,9751
Erythem an der Injektionsstelle (Jegliche UE)								
Erythem an der Injektionsstelle (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	12/346 (3,5%)	NA [NA; NA]	28/354 (7,9%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,20; 0,82] p=0,0116	0,45 [0,24; 0,85] p=0,0140	-4,30% [-7,60%; -1,00%] p=0,0104	0,42 [0,21; 0,82] p=0,0120
Erythem an der Injektionsstelle (Jegliche UE), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,5030								
normal	11/301 (3,7%)	NA [NA; NA]	23/303 (7,6%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,22; 0,96] p=0,0360	0,48 [0,24; 0,97] p=0,0408	-3,90% [-7,60%; -0,30%] p=0,0350	0,47 [0,23; 0,96] p=0,0389
beeinträchtigt	1/45 (2,2%)	NA [NA; NA]	5/51 (9,8%)	NA [NA; NA]	0,21 [0,02; 1,86] p=0,1277	0,23 [0,03; 1,87] p=0,1678	-7,60% [-16,80%; 1,60%] p=0,1073	0,22 [0,03; 1,88] p=0,1654
Erythem an der Injektionsstelle (Jegliche UE), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,7509								
andere	7/53 (13,2%)	NA [NA; NA]	14/52 (26,9%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,15; 1,13] p=0,0804	0,49 [0,21; 1,12] p=0,0897	-13,70% [-28,80%; 1,40%] p=0,0753	0,44 [0,17; 1,10] p=0,0795
weiß	5/293 (1,7%)	NA [NA; NA]	14/302 (4,6%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,13; 1,00] p=0,0424	0,37 [0,13; 1,01] p=0,0521	-2,90% [-5,70%; -0,10%] p=0,0401	0,36 [0,13; 1,00] p=0,0512
Erythem an der Injektionsstelle (Jegliche UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6155								
andere	7/60 (11,7%)	NA [NA; NA]	18/61 (29,5%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,12; 0,82] p=0,0158	0,40 [0,18; 0,88] p=0,0225	-17,80% [-31,90%; -3,80%] p=0,0127	0,34 [0,14; 0,83] p=0,0181
Europa	5/286 (1,7%)	NA [NA; NA]	10/293 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,17; 1,49] p=0,2078	0,51 [0,18; 1,48] p=0,2166	-1,70% [-4,20%; 0,90%] p=0,2051	0,51 [0,17; 1,49] p=0,2153
Erythem an der Injektionsstelle (Jegliche UE), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,9464								
EMA-Population	9/271 (3,3%)	NA [NA; NA]	20/269 (7,4%)	NA [NA; NA]	0,43 [0,19; 0,96] p=0,0341	0,45 [0,21; 0,96] p=0,0398	-4,10% [-7,90%; -0,30%] p=0,0335	0,43 [0,20; 0,95] p=0,0377

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nicht EMA- Population	3/75 (4,0%)	NA [NA; NA]	8/85 (9,4%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,10; 1,57] p=0,1784	0,42 [0,12; 1,54] p=0,1936	-5,40% [-13,00%; 2,20%] p=0,1644	0,41 [0,11; 1,56] p=0,1929
Erythem an der Injektionsstelle (Jegliche UE), Subgruppe: Zytopenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,8004								
Standardrisiko	8/258 (3,1%)	NA [NA; NA]	20/256 (7,8%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,16; 0,87] p=0,0187	0,40 [0,18; 0,89] p=0,0238	-4,70% [-8,60%; -0,80%] p=0,0182	0,39 [0,17; 0,88] p=0,0233
Hochrisiko	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,10; 2,08] p=0,3119	0,50 [0,13; 1,97] p=0,3203	-5,70% [-17,00%; 5,60%] p=0,3206	0,48 [0,12; 2,02] p=0,3179
Erythem an der Injektionsstelle (Jegliche UE), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0746								
0	8/78 (10,3%)	NA [NA; NA]	12/98 (12,2%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,32; 2,12] p=0,6805	0,84 [0,36; 1,95] p=0,6806	-2,00% [-11,30%; 7,40%] p=0,6768	0,84 [0,34; 2,06] p=0,7072
1-2	4/268 (1,5%)	NA [NA; NA]	16/256 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,07; 0,69] p=0,0045	0,24 [0,08; 0,70] p=0,0095	-4,80% [-8,10%; -1,50%] p=0,0047	0,23 [0,08; 0,69] p=0,0086
Erythem an der Injektionsstelle (Jegliche UE), Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,7764								
65-<75 Jahre	6/208 (2,9%)	NA [NA; NA]	17/224 (7,6%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,14; 0,94] p=0,0297	0,38 [0,15; 0,95] p=0,0375	-4,70% [-8,90%; -0,60%] p=0,0262	0,37 [0,14; 0,93] p=0,0354
≥75 Jahre	6/102 (5,9%)	NA [NA; NA]	10/106 (9,4%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,21; 1,72] p=0,3377	0,62 [0,23; 1,65] p=0,3423	-3,60% [-10,70%; 3,60%] p=0,3335	0,61 [0,22; 1,68] p=0,3390
<65 Jahre	0/36 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20% [-12,20%; 3,80%] p=0,3070	NA [NA; NA] p=0,9975
Erythem an der Injektionsstelle (Jegliche UE), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,5872								
>60 ml/min	6/200 (3,0%)	NA [NA; NA]	17/210 (8,1%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,14; 0,91] p=0,0252	0,37 [0,15; 0,92] p=0,0326	-5,10% [-9,50%; -0,70%] p=0,0227	0,36 [0,14; 0,91] p=0,0308

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≤60 ml/min	6/146 (4,1%)	NA [NA; NA]	11/144 (7,6%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,19; 1,44] p=0,2016	0,54 [0,20; 1,42] p=0,2093	-3,50% [-8,90%; 1,90%] p=0,2004	0,53 [0,19; 1,43] p=0,2070
Erythem an der Injektionsstelle (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3040								
männlich	8/159 (5,0%)	NA [NA; NA]	14/166 (8,4%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,23; 1,41] p=0,2230	0,60 [0,26; 1,38] p=0,2287	-3,40% [-8,80%; 2,00%] p=0,2189	0,58 [0,24; 1,39] p=0,2254
weiblich	4/187 (2,1%)	NA [NA; NA]	14/188 (7,4%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,09; 0,84] p=0,0164	0,29 [0,10; 0,86] p=0,0252	-5,30% [-9,60%; -1,00%] p=0,0153	0,28 [0,09; 0,84] p=0,0240
Erythem an der Injektionsstelle (Jegliche UE), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,0546								
nicht-IgG	7/81 (8,6%)	NA [NA; NA]	9/83 (10,8%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,28; 2,20] p=0,6358	0,80 [0,31; 2,04] p=0,6358	-2,20% [-11,30%; 6,90%] p=0,6341	0,79 [0,29; 2,13] p=0,6448
IgG	3/204 (1,5%)	NA [NA; NA]	18/217 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,17 [0,05; 0,57] p=0,0013	0,18 [0,05; 0,59] p=0,0050	-6,80% [-10,80%; -2,80%] p=0,0009	0,17 [0,05; 0,58] p=0,0045
Erythem an der Injektionsstelle (Jegliche UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9638								
I	5/68 (7,4%)	NA [NA; NA]	10/67 (14,9%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,15; 1,40] p=0,1631	0,49 [0,18; 1,36] p=0,1733	-7,60% [-18,10%; 3,00%] p=0,1595	0,47 [0,16; 1,38] p=0,1706
II	5/139 (3,6%)	NA [NA; NA]	13/160 (8,1%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,15; 1,22] p=0,1012	0,44 [0,16; 1,21] p=0,1124	-4,50% [-9,80%; 0,70%] p=0,0906	0,43 [0,15; 1,20] p=0,1080
III	2/139 (1,4%)	NA [NA; NA]	5/127 (3,9%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,07; 1,87] p=0,2044	0,36 [0,07; 1,85] p=0,2239	-2,50% [-6,40%; 1,40%] p=0,2115	0,36 [0,07; 1,86] p=0,2237
Periphere sensorische Neuropathie (Jegliche UE)								
Periphere sensorische Neuropathie (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	100/346 (28,9%)	NA [NA; NA]	122/354 (34,5%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,56; 1,06] p=0,1119	0,84 [0,67; 1,04] p=0,1132	-5,60% [-12,40%; 1,30%] p=0,1108	0,72 [0,55; 0,95] p=0,0191
Periphere sensorische Neuropathie (Jegliche UE), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,0602								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
normal	87/301 (28,9%)	NA [NA; NA]	113/303 (37,3%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,49; 0,96] p=0,0286	0,78 [0,62; 0,97] p=0,0296	-8,40% [-15,90%; -0,90%] p=0,0278	0,65 [0,49; 0,86] p=0,0028
beeinträchtigt	13/45 (28,9%)	NA [10,61; NA]	9/51 (17,6%)	NA [NA; NA]	1,90 [0,72; 4,98] p=0,1933	1,64 [0,77; 3,46] p=0,1974	11,20% [-5,60%; 28,10%] p=0,1917	1,59 [0,68; 3,72] p=0,2896
Periphere sensorische Neuropathie (Jegliche UE), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,3093								
weiß	78/293 (26,6%)	NA [NA; NA]	101/302 (33,4%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,51; 1,03] p=0,0699	0,80 [0,62; 1,02] p=0,0712	-6,80% [-14,20%; 0,50%] p=0,0686	0,67 [0,50; 0,91] p=0,0096
andere	22/53 (41,5%)	NA [3,25; NA]	21/52 (40,4%)	NA [4,17; NA]	1,05 [0,48; 2,28] p=0,9072	1,03 [0,65; 1,63] p=0,9067	1,10% [-17,70%; 19,90%] p=0,9067	0,93 [0,51; 1,72] p=0,8209
Periphere sensorische Neuropathie (Jegliche UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9169								
Europa	76/286 (26,6%)	NA [NA; NA]	94/293 (32,1%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,54; 1,10] p=0,1460	0,83 [0,64; 1,07] p=0,1471	-5,50% [-12,90%; 1,90%] p=0,1446	0,72 [0,53; 0,98] p=0,0345
andere	24/60 (40,0%)	NA [8,31; NA]	28/61 (45,9%)	11,47 [3,75; NA]	0,79 [0,38; 1,62] p=0,5138	0,87 [0,58; 1,32] p=0,5133	-5,90% [-23,50%; 11,70%] p=0,5112	0,69 [0,40; 1,22] p=0,2041
Periphere sensorische Neuropathie (Jegliche UE), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,1652								
EMA-Population	72/271 (26,6%)	NA [NA; NA]	94/269 (34,9%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,47; 0,97] p=0,0351	0,76 [0,59; 0,98] p=0,0362	-8,40% [-16,10%; -0,60%] p=0,0342	0,64 [0,47; 0,87] p=0,0046
Nicht EMA-Population	28/75 (37,3%)	NA [12,68; NA]	28/85 (32,9%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,63; 2,33] p=0,5623	1,13 [0,74; 1,73] p=0,5609	4,40% [-10,40%; 19,20%] p=0,5613	1,03 [0,61; 1,74] p=0,9213
Periphere sensorische Neuropathie (Jegliche UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,6753								
Standardrisiko	71/258 (27,5%)	NA [NA; NA]	87/256 (34,0%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,51; 1,07] p=0,1126	0,81 [0,62; 1,05] p=0,1137	-6,50% [-14,40%; 1,50%] p=0,1114	0,68 [0,50; 0,94] p=0,0187

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hochrisiko	19/53 (35,8%)	NA [8,31; NA]	16/44 (36,4%)	NA [3,75; NA]	0,98 [0,43; 2,25] p=0,9583	0,99 [0,58; 1,68] p=0,9581	-0,50% [-19,70%; 18,70%] p=0,9581	0,80 [0,41; 1,56] p=0,5121
Periphere sensorische Neuropathie (Jegliche UE), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9816								
1-2	71/268 (26,5%)	NA [NA; NA]	80/256 (31,3%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,54; 1,16] p=0,2298	0,85 [0,65; 1,11] p=0,2302	-4,80% [-12,50%; 3,00%] p=0,2293	0,72 [0,52; 1,00] p=0,0510
0	29/78 (37,2%)	NA [12,68; NA]	42/98 (42,9%)	NA [4,30; NA]	0,79 [0,43; 1,45] p=0,4469	0,87 [0,60; 1,25] p=0,4492	-5,70% [-20,20%; 8,80%] p=0,4436	0,74 [0,46; 1,19] p=0,2096
Periphere sensorische Neuropathie (Jegliche UE), Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,0922								
65-<75 Jahre	70/208 (33,7%)	NA [NA; NA]	77/224 (34,4%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,65; 1,44] p=0,8745	0,98 [0,75; 1,27] p=0,8744	-0,70% [-9,70%; 8,20%] p=0,8744	0,85 [0,61; 1,18] p=0,3310
≥75 Jahre	25/102 (24,5%)	NA [NA; NA]	43/106 (40,6%)	NA [3,75; NA]	0,48 [0,26; 0,86] p=0,0138	0,60 [0,40; 0,91] p=0,0163	-16,10% [-28,60%; -3,50%] p=0,0120	0,47 [0,29; 0,78] p=0,0036
<65 Jahre	5/36 (13,9%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,32; 9,99] p=0,5149	1,67 [0,35; 7,90] p=0,5200	5,60% [-10,30%; 21,40%] p=0,4909	1,83 [0,35; 9,43] p=0,4706
Periphere sensorische Neuropathie (Jegliche UE), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,7620								
>60 ml/min	58/200 (29,0%)	NA [NA; NA]	71/210 (33,8%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,53; 1,22] p=0,2951	0,86 [0,64; 1,14] p=0,2960	-4,80% [-13,80%; 4,20%] p=0,2934	0,74 [0,52; 1,05] p=0,0948
≤60 ml/min	42/146 (28,8%)	NA [NA; NA]	51/144 (35,4%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,45; 1,21] p=0,2259	0,81 [0,58; 1,14] p=0,2270	-6,60% [-17,40%; 4,10%] p=0,2241	0,68 [0,45; 1,03] p=0,0706
Periphere sensorische Neuropathie (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2776								
weiblich	60/187 (32,1%)	NA [NA; NA]	65/188 (34,6%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,58; 1,37] p=0,6097	0,93 [0,70; 1,24] p=0,6094	-2,50% [-12,00%; 7,00%] p=0,6091	0,82 [0,58; 1,17] p=0,2829

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
männlich	40/159 (25,2%)	NA [NA; NA]	57/166 (34,3%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,40; 1,04] p=0,0710	0,73 [0,52; 1,03] p=0,0736	-9,20% [-19,10%; 0,70%] p=0,0687	0,60 [0,40; 0,90] p=0,0143
Periphere sensorische Neuropathie (Jegliche UE), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,6941								
IgG	56/204 (27,5%)	NA [NA; NA]	76/217 (35,0%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,46; 1,06] p=0,0946	0,78 [0,59; 1,04] p=0,0967	-7,60% [-16,40%; 1,20%] p=0,0924	0,68 [0,48; 0,96] p=0,0288
nicht-IgG	28/81 (34,6%)	NA [NA; NA]	32/83 (38,6%)	NA [4,99; NA]	0,84 [0,45; 1,59] p=0,5973	0,90 [0,60; 1,34] p=0,5968	-4,00% [-18,70%; 10,70%] p=0,5958	0,76 [0,46; 1,26] p=0,2879
Periphere sensorische Neuropathie (Jegliche UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0536								
II	51/139 (36,7%)	NA [NA; NA]	53/160 (33,1%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,73; 1,89] p=0,5192	1,11 [0,81; 1,51] p=0,5182	3,60% [-7,30%; 14,40%] p=0,5189	1,04 [0,70; 1,53] p=0,8560
III	32/139 (23,0%)	NA [NA; NA]	43/127 (33,9%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,34; 1,00] p=0,0502	0,68 [0,46; 1,00] p=0,0521	-10,80% [-21,60%; 0,00%] p=0,0493	0,54 [0,34; 0,86] p=0,0090
I	17/68 (25,0%)	NA [NA; NA]	26/67 (38,8%)	NA [6,24; NA]	0,53 [0,25; 1,10] p=0,0863	0,64 [0,39; 1,07] p=0,0909	-13,80% [-29,40%; 1,80%] p=0,0820	0,52 [0,28; 0,97] p=0,0387
Husten (Jegliche UE)								
Husten (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	71/346 (20,5%)	NA [NA; NA]	27/354 (7,6%)	NA [NA; NA]	3,07 [1,93; 4,89] p<0,0001	2,70 [1,77; 4,12] p<0,0001	12,90% [7,80%; 18,00%] p<0,0001	1,78 [1,11; 2,86] p=0,0174
Husten (Jegliche UE), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,1307								
normal	67/301 (22,3%)	NA [NA; NA]	23/303 (7,6%)	NA [NA; NA]	3,49 [2,10; 5,77] p<0,0001	2,93 [1,88; 4,58] p<0,0001	14,70% [9,10%; 20,20%] p<0,0001	1,87 [1,13; 3,10] p=0,0148
beeinträchtigt	4/45 (8,9%)	NA [NA; NA]	4/51 (7,8%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,27; 4,88] p=0,8540	1,13 [0,30; 4,27] p=0,8533	1,00% [-10,10%; 12,20%] p=0,8537	1,08 [0,27; 4,33] p=0,9132
Husten (Jegliche UE), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,3904								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
weiß	54/293 (18,4%)	NA [NA; NA]	23/302 (7,6%)	NA [NA; NA]	2,74 [1,63; 4,60] p<0,0001	2,42 [1,53; 3,84] p=0,0002	10,80% [5,50%; 16,20%] p<0,0001	1,54 [0,91; 2,60] p=0,1089
andere	17/53 (32,1%)	NA [30,92; NA]	4/52 (7,7%)	NA [NA; NA]	5,67 [1,76; 18,29] p=0,0019	4,17 [1,50; 11,56] p=0,0061	24,40% [9,90%; 38,90%] p=0,0010	2,85 [0,92; 8,85] p=0,0693
Husten (Jegliche UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2404								
Europa	49/286 (17,1%)	NA [NA; NA]	22/293 (7,5%)	NA [NA; NA]	2,55 [1,50; 4,34] p=0,0004	2,28 [1,42; 3,67] p=0,0007	9,60% [4,30%; 14,90%] p=0,0004	1,37 [0,79; 2,38] p=0,2582
andere	22/60 (36,7%)	NA [25,40; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	6,48 [2,26; 18,62] p=0,0002	4,47 [1,81; 11,04] p=0,0012	28,50% [14,50%; 42,50%] p<0,0001	3,32 [1,23; 8,98] p=0,0183
Husten (Jegliche UE), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,1028								
EMA-Population	56/271 (20,7%)	NA [NA; NA]	25/269 (9,3%)	NA [NA; NA]	2,54 [1,53; 4,22] p=0,0002	2,22 [1,43; 3,45] p=0,0004	11,40% [5,40%; 17,30%] p=0,0002	1,50 [0,91; 2,47] p=0,1121
Nicht EMA-Population	15/75 (20,0%)	NA [NA; NA]	2/85 (2,4%)	NA [NA; NA]	10,38 [2,29; 47,07] p=0,0003	8,50 [2,01; 35,96] p=0,0036	17,60% [8,00%; 27,30%] p=0,0003	4,61 [0,97; 21,79] p=0,0539
Husten (Jegliche UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,5947								
Standardrisiko	57/258 (22,1%)	NA [NA; NA]	22/256 (8,6%)	NA [NA; NA]	3,02 [1,78; 5,11] p<0,0001	2,57 [1,62; 4,08] p<0,0001	13,50% [7,40%; 19,60%] p<0,0001	1,71 [1,02; 2,89] p=0,0431
Hochrisiko	9/53 (17,0%)	NA [46,03; NA]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	4,29 [0,88; 21,05] p=0,0557	3,74 [0,85; 16,40] p=0,0807	12,40% [0,60%; 24,30%] p=0,0394	1,98 [0,39; 10,17] p=0,4141
Husten (Jegliche UE), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3497								
1-2	56/268 (20,9%)	NA [NA; NA]	18/256 (7,0%)	NA [NA; NA]	3,49 [1,99; 6,13] p<0,0001	2,97 [1,80; 4,91] p<0,0001	13,90% [8,10%; 19,70%] p<0,0001	1,99 [1,14; 3,49] p=0,0158

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
0	15/78 (19,2%)	NA [NA; NA]	9/98 (9,2%)	NA [NA; NA]	2,35 [0,97; 5,72] p=0,0544	2,09 [0,97; 4,53] p=0,0603	10,00% [-0,40%; 20,50%] p=0,0595	1,21 [0,49; 3,00] p=0,6826
Husten (Jegliche UE), Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,3555								
65-<75 Jahre	47/208 (22,6%)	NA [NA; NA]	14/224 (6,3%)	NA [NA; NA]	4,38 [2,33; 8,23] p<0,0001	3,62 [2,05; 6,37] p<0,0001	16,30% [9,80%; 22,90%] p<0,0001	2,33 [1,24; 4,37] p=0,0088
≥75 Jahre	22/102 (21,6%)	NA [NA; NA]	12/106 (11,3%)	NA [NA; NA]	2,15 [1,00; 4,62] p=0,0462	1,91 [1,00; 3,65] p=0,0515	10,20% [0,20%; 20,30%] p=0,0447	1,27 [0,60; 2,69] p=0,5337
<65 Jahre	2/36 (5,6%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,12; 15,81] p=0,8105	1,33 [0,13; 13,90] p=0,8099	1,40% [-9,60%; 12,30%] p=0,8037	0,73 [0,05; 11,66] p=0,8229
Husten (Jegliche UE), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,8588								
>60 ml/min	42/200 (21,0%)	NA [NA; NA]	16/210 (7,6%)	NA [NA; NA]	3,22 [1,75; 5,95] p=0,0001	2,76 [1,60; 4,74] p=0,0002	13,40% [6,70%; 20,10%] p<0,0001	1,61 [0,86; 3,01] p=0,1378
≤60 ml/min	29/146 (19,9%)	NA [NA; NA]	11/144 (7,6%)	NA [NA; NA]	3,00 [1,43; 6,26] p=0,0026	2,60 [1,35; 5,00] p=0,0042	12,20% [4,40%; 20,00%] p=0,0021	1,94 [0,94; 3,99] p=0,0716
Husten (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3100								
weiblich	42/187 (22,5%)	NA [NA; NA]	13/188 (6,9%)	NA [NA; NA]	3,90 [2,02; 7,54] p<0,0001	3,25 [1,80; 5,85] p<0,0001	15,50% [8,60%; 22,50%] p<0,0001	2,21 [1,15; 4,25] p=0,0179
männlich	29/159 (18,2%)	NA [NA; NA]	14/166 (8,4%)	NA [NA; NA]	2,42 [1,23; 4,78] p=0,0092	2,16 [1,19; 3,94] p=0,0117	9,80% [2,50%; 17,10%] p=0,0089	1,32 [0,66; 2,64] p=0,4250
Husten (Jegliche UE), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,6393								
IgG	37/204 (18,1%)	NA [NA; NA]	15/217 (6,9%)	NA [NA; NA]	2,98 [1,58; 5,62] p=0,0005	2,62 [1,49; 4,63] p=0,0009	11,20% [5,00%; 17,50%] p=0,0005	1,63 [0,86; 3,11] p=0,1346

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
nicht-IgG	17/81 (21,0%)	NA [NA; NA]	9/83 (10,8%)	NA [NA; NA]	2,18 [0,91; 5,24] p=0,0763	1,94 [0,92; 4,09] p=0,0834	10,10% [-1,00%; 21,30%] p=0,0735	1,38 [0,58; 3,28] p=0,4618
Husten (Jegliche UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2976								
II	30/139 (21,6%)	NA [NA; NA]	12/160 (7,5%)	NA [NA; NA]	3,39 [1,66; 6,93] p=0,0005	2,88 [1,53; 5,40] p=0,0010	14,10% [6,10%; 22,00%] p=0,0005	1,77 [0,86; 3,64] p=0,1233
III	22/139 (15,8%)	NA [NA; NA]	11/127 (8,7%)	NA [NA; NA]	1,98 [0,92; 4,27] p=0,0771	1,83 [0,92; 3,62] p=0,0834	7,20% [-0,60%; 15,00%] p=0,0715	1,14 [0,52; 2,48] p=0,7464
I	19/68 (27,9%)	NA [NA; NA]	4/67 (6,0%)	NA [NA; NA]	6,11 [1,95; 19,11] p=0,0007	4,68 [1,68; 13,03] p=0,0031	22,00% [9,90%; 34,10%] p=0,0004	3,63 [1,19; 11,03] p=0,0231
Dyspnoe (Jegliche UE)								
Dyspnoe (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	48/346 (13,9%)	NA [NA; NA]	16/354 (4,5%)	NA [NA; NA]	3,47 [1,92; 6,28] p<0,0001	3,06 [1,78; 5,27] p<0,0001	9,30% [5,10%; 13,50%] p<0,0001	2,63 [1,47; 4,71] p=0,0012
Dyspnoe (Jegliche UE), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,4589								
normal	45/301 (15,0%)	NA [NA; NA]	14/303 (4,6%)	NA [NA; NA]	3,63 [1,95; 6,76] p<0,0001	3,24 [1,81; 5,77] p<0,0001	10,30% [5,70%; 15,00%] p<0,0001	2,80 [1,51; 5,18] p=0,0011
beeinträchtigt	3/45 (6,7%)	NA [NA; NA]	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,28; 10,97] p=0,5479	1,70 [0,30; 9,72] p=0,5509	2,70% [-6,30%; 11,80%] p=0,5512	1,08 [0,15; 7,72] p=0,9358
Dyspnoe (Jegliche UE), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,8940								
weiß	41/293 (14,0%)	NA [NA; NA]	14/302 (4,6%)	NA [NA; NA]	3,35 [1,78; 6,28] p<0,0001	3,02 [1,68; 5,42] p=0,0002	9,40% [4,70%; 14,00%] p<0,0001	2,46 [1,31; 4,62] p=0,0049
andere	7/53 (13,2%)	NA [NA; NA]	2/52 (3,8%)	NA [NA; NA]	3,80 [0,75; 19,26] p=0,0882	3,43 [0,75; 15,77] p=0,1126	9,40% [-1,10%; 19,90%] p=0,0808	3,47 [0,71; 16,93] p=0,1239
Dyspnoe (Jegliche UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6670								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Europa	38/286 (13,3%)	NA [NA; NA]	12/293 (4,1%)	NA [NA; NA]	3,59 [1,83; 7,02] p<0,0001	3,24 [1,73; 6,08] p=0,0002	9,20% [4,60%; 13,70%] p<0,0001	2,79 [1,43; 5,44] p=0,0026
andere	10/60 (16,7%)	NA [NA; NA]	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	2,85 [0,84; 9,65] p=0,0835	2,54 [0,84; 7,66] p=0,0975	10,10% [-1,20%; 21,40%] p=0,0793	1,99 [0,59; 6,65] p=0,2636
Dyspnoe (Jegliche UE), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,9345								
EMA-Population	40/271 (14,8%)	NA [NA; NA]	13/269 (4,8%)	NA [NA; NA]	3,41 [1,78; 6,54] p=0,0001	3,05 [1,67; 5,58] p=0,0003	9,90% [5,00%; 14,90%] p<0,0001	2,49 [1,30; 4,75] p=0,0059
Nicht EMA- Population	8/75 (10,7%)	NA [NA; NA]	3/85 (3,5%)	NA [NA; NA]	3,26 [0,83; 12,79] p=0,0759	3,02 [0,83; 10,98] p=0,0929	7,10% [-0,90%; 15,10%] p=0,0808	2,99 [0,79; 11,31] p=0,1069
Dyspnoe (Jegliche UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,9834								
Standardrisiko	32/258 (12,4%)	NA [NA; NA]	11/256 (4,3%)	NA [NA; NA]	3,15 [1,55; 6,41] p=0,0009	2,89 [1,49; 5,60] p=0,0017	8,10% [3,40%; 12,80%] p=0,0008	2,23 [1,09; 4,54] p=0,0275
Hochrisiko	12/53 (22,6%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,60% [11,40%; 33,90%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Dyspnoe (Jegliche UE), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7570								
1-2	37/268 (13,8%)	NA [NA; NA]	11/256 (4,3%)	NA [NA; NA]	3,57 [1,78; 7,16] p=0,0002	3,21 [1,68; 6,16] p=0,0004	9,50% [4,70%; 14,30%] p=0,0001	2,73 [1,37; 5,45] p=0,0043
0	11/78 (14,1%)	NA [NA; NA]	5/98 (5,1%)	NA [NA; NA]	3,05 [1,01; 9,20] p=0,0396	2,76 [1,00; 7,62] p=0,0495	9,00% [0,10%; 17,90%] p=0,0467	2,27 [0,75; 6,84] p=0,1451
Dyspnoe (Jegliche UE), Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,8812								
65-<75 Jahre	27/208 (13,0%)	NA [NA; NA]	10/224 (4,5%)	NA [NA; NA]	3,19 [1,50; 6,77] p=0,0016	2,91 [1,44; 5,86] p=0,0028	8,50% [3,20%; 13,80%] p=0,0017	2,57 [1,22; 5,39] p=0,0127

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥75 Jahre	21/102 (20,6%)	NA [NA; NA]	6/106 (5,7%)	NA [NA; NA]	4,32 [1,67; 11,21] p=0,0014	3,64 [1,53; 8,64] p=0,0035	14,90% [5,90%; 23,90%] p=0,0011	2,93 [1,14; 7,53] p=0,0258
<65 Jahre	0/36 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Dyspnoe (Jegliche UE), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,7632								
>60 ml/min	25/200 (12,5%)	NA [NA; NA]	8/210 (3,8%)	NA [NA; NA]	3,61 [1,59; 8,20] p=0,0012	3,28 [1,52; 7,10] p=0,0026	8,70% [3,40%; 14,00%] p=0,0012	3,05 [1,36; 6,85] p=0,0067
≤60 ml/min	23/146 (15,8%)	NA [NA; NA]	8/144 (5,6%)	NA [NA; NA]	3,18 [1,37; 7,37] p=0,0050	2,84 [1,31; 6,13] p=0,0080	10,20% [3,20%; 17,20%] p=0,0043	2,17 [0,93; 5,06] p=0,0730
Dyspnoe (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6502								
weiblich	30/187 (16,0%)	NA [NA; NA]	9/188 (4,8%)	NA [NA; NA]	3,80 [1,75; 8,25] p=0,0004	3,35 [1,64; 6,86] p=0,0009	11,30% [5,20%; 17,30%] p=0,0003	2,69 [1,24; 5,86] p=0,0124
männlich	18/159 (11,3%)	NA [NA; NA]	7/166 (4,2%)	NA [NA; NA]	2,90 [1,18; 7,15] p=0,0164	2,69 [1,15; 6,25] p=0,0221	7,10% [1,30%; 12,90%] p=0,0163	2,44 [1,01; 5,91] p=0,0475
Dyspnoe (Jegliche UE), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,8816								
IgG	27/204 (13,2%)	NA [NA; NA]	10/217 (4,6%)	NA [NA; NA]	3,16 [1,49; 6,70] p=0,0018	2,87 [1,43; 5,78] p=0,0031	8,60% [3,20%; 14,00%] p=0,0018	2,42 [1,15; 5,08] p=0,0203
nicht-IgG	10/81 (12,3%)	NA [NA; NA]	4/83 (4,8%)	NA [NA; NA]	2,78 [0,83; 9,26] p=0,0856	2,56 [0,84; 7,84] p=0,0992	7,50% [-1,00%; 16,00%] p=0,0833	2,42 [0,73; 7,96] p=0,1463
Dyspnoe (Jegliche UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0657								
II	23/139 (16,5%)	NA [NA; NA]	3/160 (1,9%)	NA [NA; NA]	10,38 [3,04; 35,39] p<0,0001	8,82 [2,71; 28,76] p=0,0003	14,70% [8,10%; 21,20%] p<0,0001	7,79 [2,29; 26,52] p=0,0010

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
III	13/139 (9,4%)	NA [NA; NA]	7/127 (5,5%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,68; 4,58] p=0,2363	1,70 [0,70; 4,12] p=0,2425	3,80% [-2,40%; 10,10%] p=0,2291	1,38 [0,53; 3,57] p=0,5056
I	12/68 (17,6%)	NA [NA; NA]	6/67 (9,0%)	NA [NA; NA]	2,18 [0,77; 6,19] p=0,1389	1,97 [0,79; 4,95] p=0,1485	8,70% [-2,70%; 20,00%] p=0,1334	1,67 [0,60; 4,60] p=0,3232
Bronchospasmus (Jegliche UE)								
Bronchospasmus (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	13/346 (3,8%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	14,06 [1,82; 108,39] p=0,0010	13,33 [1,75; 101,29] p=0,0123	3,50% [1,40%; 5,60%] p=0,0010	9,95 [1,26; 78,38] p=0,0292
Bronchospasmus (Jegliche UE), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,9995								
normal	13/301 (4,3%)	NA [NA; NA]	1/303 (0,3%)	NA [NA; NA]	13,63 [1,77; 104,87] p=0,0011	13,09 [1,72; 99,41] p=0,0129	4,00% [1,60%; 6,40%] p=0,0010	9,68 [1,23; 76,16] p=0,0311
beeinträchtigt	0/45 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/51 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Bronchospasmus (Jegliche UE), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,9935								
weiß	12/293 (4,1%)	NA [NA; NA]	1/302 (0,3%)	NA [NA; NA]	12,85 [1,66; 99,50] p=0,0017	12,37 [1,62; 94,52] p=0,0153	3,80% [1,40%; 6,10%] p=0,0018	8,82 [1,11; 70,20] p=0,0397
andere	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90% [-1,80%; 5,50%] p=0,3127	NA [NA; NA] NA
Bronchospasmus (Jegliche UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9922								
Europa	10/286 (3,5%)	NA [NA; NA]	1/293 (0,3%)	NA [NA; NA]	10,58 [1,34; 83,19] p=0,0055	10,24 [1,32; 79,51] p=0,0260	3,20% [0,90%; 5,40%] p=0,0056	7,71 [0,95; 62,18] p=0,0553
andere	3/60 (5,0%)	NA [NA; NA]	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,00% [-0,50%; 10,50%] p=0,0756	NA [NA; NA] NA
Bronchospasmus (Jegliche UE), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,9914								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
EMA-Population	11/271 (4,1%)	NA [NA; NA]	1/269 (0,4%)	NA [NA; NA]	11,34 [1,45; 88,45] p=0,0037	10,92 [1,42; 83,98] p=0,0216	3,70% [1,20%; 6,10%] p=0,0033	9,16 [1,16; 72,66] p=0,0361
Nicht EMA- Population	2/75 (2,7%)	NA [NA; NA]	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,70% [-1,00%; 6,30%] p=0,1517	NA [NA; NA] NA
Bronchospasmus (Jegliche UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,9932								
Standardrisiko	9/258 (3,5%)	NA [NA; NA]	1/256 (0,4%)	NA [NA; NA]	9,22 [1,16; 73,29] p=0,0111	8,93 [1,14; 69,98] p=0,0371	3,10% [0,70%; 5,50%] p=0,0103	6,04 [0,72; 50,39] p=0,0965
Hochrisiko	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,70% [-0,60%; 11,90%] p=0,0745	NA [NA; NA] NA
Bronchospasmus (Jegliche UE), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9939								
1-2	11/268 (4,1%)	NA [NA; NA]	1/256 (0,4%)	NA [NA; NA]	10,91 [1,40; 85,16] p=0,0045	10,51 [1,37; 80,80] p=0,0238	3,70% [1,20%; 6,20%] p=0,0035	8,15 [1,02; 64,92] p=0,0476
0	2/78 (2,6%)	NA [NA; NA]	0/98 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,60% [-0,90%; 6,10%] p=0,1519	NA [NA; NA] NA
Hypertonie (Jegliche UE)								
Hypertonie (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	52/346 (15,0%)	NA [NA; NA]	11/354 (3,1%)	NA [NA; NA]	5,56 [2,84; 10,88] p<0,0001	4,81 [2,56; 9,05] p<0,0001	11,90% [7,70%; 16,00%] p<0,0001	3,27 [1,66; 6,47] p=0,0007
Hypertonie (Jegliche UE), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,7333								
normal	45/301 (15,0%)	NA [NA; NA]	9/303 (3,0%)	NA [NA; NA]	5,74 [2,75; 11,98] p<0,0001	5,03 [2,50; 10,11] p<0,0001	12,00% [7,50%; 16,40%] p<0,0001	3,41 [1,62; 7,20] p=0,0013
beeinträchtigt	7/45 (15,6%)	NA [NA; NA]	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	4,51 [0,89; 22,98] p=0,0522	3,97 [0,87; 18,13] p=0,0755	11,60% [-0,20%; 23,50%] p=0,0544	2,25 [0,41; 12,30] p=0,3514
Hypertonie (Jegliche UE), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,9203								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
weiß	41/293 (14,0%)	NA [NA; NA]	9/302 (3,0%)	NA [NA; NA]	5,30 [2,52; 11,11] p<0,0001	4,70 [2,32; 9,49] p<0,0001	11,00% [6,60%; 15,40%] p<0,0001	3,25 [1,54; 6,90] p=0,0021
andere	11/53 (20,8%)	NA [53,42; NA]	2/52 (3,8%)	NA [NA; NA]	6,55 [1,37; 31,20] p=0,0089	5,40 [1,26; 23,17] p=0,0234	16,90% [4,80%; 29,00%] p=0,0062	2,95 [0,59; 14,86] p=0,1895
Hypertonie (Jegliche UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9217								
Europa	41/286 (14,3%)	NA [NA; NA]	9/293 (3,1%)	NA [NA; NA]	5,28 [2,52; 11,08] p<0,0001	4,67 [2,31; 9,43] p<0,0001	11,30% [6,70%; 15,80%] p<0,0001	3,26 [1,54; 6,90] p=0,0021
andere	11/60 (18,3%)	NA [NA; NA]	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	6,62 [1,40; 31,31] p=0,0078	5,59 [1,29; 24,17] p=0,0212	15,10% [4,30%; 25,80%] p=0,0061	2,97 [0,59; 14,87] p=0,1845
Hypertonie (Jegliche UE), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,1634								
EMA-Population	43/271 (15,9%)	NA [NA; NA]	7/269 (2,6%)	NA [NA; NA]	7,06 [3,11; 16,00] p<0,0001	6,10 [2,79; 13,31] p<0,0001	13,30% [8,50%; 18,00%] p<0,0001	4,21 [1,84; 9,63] p=0,0007
Nicht EMA- Population	9/75 (12,0%)	NA [NA; NA]	4/85 (4,7%)	NA [NA; NA]	2,76 [0,81; 9,37] p=0,0930	2,55 [0,82; 7,94] p=0,1063	7,30% [-1,30%; 15,90%] p=0,0973	1,37 [0,37; 5,10] p=0,6408
Hypertonie (Jegliche UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,4661								
Standardrisiko	39/258 (15,1%)	NA [NA; NA]	8/256 (3,1%)	NA [NA; NA]	5,52 [2,52; 12,07] p<0,0001	4,84 [2,31; 10,15] p<0,0001	12,00% [7,10%; 16,90%] p<0,0001	2,82 [1,26; 6,31] p=0,0119
Hochrisiko	10/53 (18,9%)	NA [53,42; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	10,00 [1,23; 81,55] p=0,0107	8,30 [1,10; 62,36] p=0,0397	16,60% [5,20%; 28,00%] p=0,0044	7,81 [0,99; 61,81] p=0,0515
Hypertonie (Jegliche UE), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1714								
1-2	34/268 (12,7%)	NA [NA; NA]	9/256 (3,5%)	NA [NA; NA]	3,99 [1,87; 8,49] p=0,0001	3,61 [1,77; 7,37] p=0,0004	9,20% [4,60%; 13,70%] p<0,0001	2,45 [1,14; 5,30] p=0,0225

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
0	18/78 (23,1%)	NA [NA; NA]	2/98 (2,0%)	NA [NA; NA]	14,40 [3,23; 64,28] p<0,0001	11,31 [2,71; 47,27] p=0,0009	21,00% [11,30%; 30,80%] p<0,0001	7,09 [1,56; 32,13] p=0,0111
Hypertonie (Jegliche UE), Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,6710								
65-<75 Jahre	27/208 (13,0%)	NA [NA; NA]	7/224 (3,1%)	NA [NA; NA]	4,62 [1,97; 10,87] p=0,0001	4,15 [1,85; 9,33] p=0,0006	9,90% [4,80%; 15,00%] p=0,0002	2,29 [0,94; 5,61] p=0,0696
≥75 Jahre	20/102 (19,6%)	NA [NA; NA]	3/106 (2,8%)	NA [NA; NA]	8,37 [2,40; 29,16] p=0,0001	6,93 [2,12; 22,61] p=0,0013	16,80% [8,50%; 25,10%] p<0,0001	4,97 [1,42; 17,33] p=0,0119
<65 Jahre	5/36 (13,9%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	3,71 [0,41; 33,94] p=0,2227	3,33 [0,41; 26,79] p=0,2575	9,70% [-4,10%; 23,60%] p=0,1685	3,79 [0,44; 32,78] p=0,2264
Hypertonie (Jegliche UE), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,5827								
>60 ml/min	36/200 (18,0%)	NA [NA; NA]	7/210 (3,3%)	NA [NA; NA]	6,37 [2,76; 14,68] p<0,0001	5,40 [2,46; 11,85] p<0,0001	14,70% [8,80%; 20,50%] p<0,0001	3,74 [1,60; 8,71] p=0,0022
≤60 ml/min	16/146 (11,0%)	NA [NA; NA]	4/144 (2,8%)	NA [NA; NA]	4,31 [1,40; 13,22] p=0,0061	3,94 [1,35; 11,52] p=0,0120	8,20% [2,40%; 13,90%] p=0,0052	2,36 [0,74; 7,49] p=0,1443
Hypertonie (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0234								
männlich	27/159 (17,0%)	NA [NA; NA]	1/166 (0,6%)	NA [NA; NA]	33,75 [4,53; 251,64] p<0,0001	28,19 [3,88; 204,99] p=0,0010	16,40% [10,40%; 22,30%] p<0,0001	20,25 [2,70; 151,67] p=0,0034
weiblich	25/187 (13,4%)	NA [NA; NA]	10/188 (5,3%)	NA [NA; NA]	2,75 [1,28; 5,89] p=0,0075	2,51 [1,24; 5,09] p=0,0104	8,00% [2,20%; 13,90%] p=0,0069	1,53 [0,69; 3,40] p=0,2947
Hypertonie (Jegliche UE), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7859								
IgG	26/204 (12,7%)	NA [NA; NA]	8/217 (3,7%)	NA [NA; NA]	3,82 [1,69; 8,64] p=0,0007	3,46 [1,60; 7,46] p=0,0016	9,10% [3,80%; 14,30%] p=0,0007	1,71 [0,71; 4,11] p=0,2277

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
nicht-IgG	12/81 (14,8%)	NA [NA; NA]	3/83 (3,6%)	NA [NA; NA]	4,64 [1,26; 17,11] p=0,0131	4,10 [1,20; 13,99] p=0,0243	11,20% [2,50%; 19,90%] p=0,0118	3,92 [1,09; 14,12] p=0,0370
Hypertonie (Jegliche UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2257								
II	26/139 (18,7%)	NA [NA; NA]	3/160 (1,9%)	NA [NA; NA]	12,04 [3,56; 40,76] p<0,0001	9,98 [3,09; 32,25] p=0,0001	16,80% [10,00%; 23,60%] p<0,0001	7,13 [2,10; 24,24] p=0,0017
III	16/139 (11,5%)	NA [NA; NA]	5/127 (3,9%)	NA [NA; NA]	3,17 [1,13; 8,94] p=0,0224	2,92 [1,10; 7,75] p=0,0310	7,60% [1,30%; 13,90%] p=0,0183	1,84 [0,63; 5,35] p=0,2637
I	10/68 (14,7%)	NA [NA; NA]	3/67 (4,5%)	NA [NA; NA]	3,68 [0,96; 14,02] p=0,0448	3,28 [0,94; 11,41] p=0,0613	10,20% [0,50%; 20,00%] p=0,0401	2,00 [0,50; 8,03] p=0,3306
Ausschlag (Jegliche UE)								
Ausschlag (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	40/346 (11,6%)	NA [NA; NA]	49/354 (13,8%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,53; 1,28] p=0,3842	0,84 [0,57; 1,25] p=0,3853	-2,20% [-7,10%; 2,70%] p=0,3826	0,63 [0,40; 0,98] p=0,0407
Ausschlag (Jegliche UE), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,6590								
normal	36/301 (12,0%)	NA [NA; NA]	45/303 (14,9%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,49; 1,25] p=0,2975	0,81 [0,54; 1,21] p=0,2985	-2,90% [-8,30%; 2,50%] p=0,2965	0,60 [0,38; 0,96] p=0,0336
beeinträchtigt	4/45 (8,9%)	NA [NA; NA]	4/51 (7,8%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,27; 4,88] p=0,8540	1,13 [0,30; 4,27] p=0,8533	1,00% [-10,10%; 12,20%] p=0,8537	0,79 [0,18; 3,54] p=0,7572
Ausschlag (Jegliche UE), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,8502								
weiß	30/293 (10,2%)	NA [NA; NA]	37/302 (12,3%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,49; 1,36] p=0,4379	0,84 [0,53; 1,32] p=0,4384	-2,00% [-7,10%; 3,10%] p=0,4367	0,60 [0,35; 1,01] p=0,0531
andere	10/53 (18,9%)	NA [NA; NA]	12/52 (23,1%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,30; 1,99] p=0,5980	0,82 [0,39; 1,73] p=0,5972	-4,20% [-19,80%; 11,40%] p=0,5960	0,65 [0,27; 1,55] p=0,3289
Ausschlag (Jegliche UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7340								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Europa	29/286 (10,1%)	NA [NA; NA]	35/293 (11,9%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,49; 1,40] p=0,4889	0,85 [0,53; 1,35] p=0,4892	-1,80% [-6,90%; 3,30%] p=0,4879	0,63 [0,37; 1,07] p=0,0885
andere	11/60 (18,3%)	NA [NA; NA]	14/61 (23,0%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,31; 1,83] p=0,5322	0,80 [0,40; 1,62] p=0,5321	-4,60% [-19,00%; 9,80%] p=0,5295	0,56 [0,24; 1,31] p=0,1816
Ausschlag (Jegliche UE), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,1705								
EMA-Population	31/271 (11,4%)	NA [NA; NA]	31/269 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,58; 1,68] p=0,9753	0,99 [0,62; 1,59] p=0,9753	-0,10% [-5,50%; 5,30%] p=0,9753	0,72 [0,42; 1,22] p=0,2231
Nicht EMA- Population	9/75 (12,0%)	NA [NA; NA]	18/85 (21,2%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,21; 1,21] p=0,1231	0,57 [0,27; 1,19] p=0,1311	-9,20% [-20,60%; 2,20%] p=0,1140	0,46 [0,20; 1,05] p=0,0661
Ausschlag (Jegliche UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,8702								
Standardrisiko	32/258 (12,4%)	NA [NA; NA]	32/256 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,59; 1,67] p=0,9735	0,99 [0,63; 1,57] p=0,9735	-0,10% [-5,80%; 5,60%] p=0,9735	0,69 [0,41; 1,17] p=0,1696
Hochrisiko	7/53 (13,2%)	NA [NA; NA]	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,30; 3,11] p=0,9510	0,97 [0,35; 2,67] p=0,9508	-0,40% [-14,10%; 13,20%] p=0,9508	0,94 [0,32; 2,81] p=0,9145
Ausschlag (Jegliche UE), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0557								
1-2	30/268 (11,2%)	NA [NA; NA]	25/256 (9,8%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,67; 2,04] p=0,5942	1,15 [0,69; 1,89] p=0,5943	1,40% [-3,80%; 6,70%] p=0,5932	0,79 [0,44; 1,40] p=0,4182
0	10/78 (12,8%)	NA [NA; NA]	24/98 (24,5%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,20; 1,02] p=0,0521	0,52 [0,27; 1,03] p=0,0602	-11,70% [-23,00%; -0,40%] p=0,0428	0,46 [0,22; 0,97] p=0,0421
Ausschlag (Jegliche UE), Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,3381								
65-<75 Jahre	24/208 (11,5%)	NA [NA; NA]	35/224 (15,6%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,40; 1,23] p=0,2170	0,74 [0,46; 1,20] p=0,2195	-4,10% [-10,50%; 2,40%] p=0,2135	0,50 [0,28; 0,88] p=0,0170

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥75 Jahre	16/102 (15,7%)	NA [NA; NA]	13/106 (12,3%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,60; 2,93] p=0,4773	1,28 [0,65; 2,52] p=0,4778	3,40% [-6,00%; 12,80%] p=0,4766	1,08 [0,51; 2,31] p=0,8369
<65 Jahre	0/36 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20% [-12,20%; 3,80%] p=0,3070	NA [NA; NA] p=0,9984
Ausschlag (Jegliche UE), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,7249								
≤60 ml/min	21/146 (14,4%)	NA [NA; NA]	23/144 (16,0%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,47; 1,68] p=0,7066	0,90 [0,52; 1,55] p=0,7063	-1,60% [-9,80%; 6,70%] p=0,7061	0,67 [0,36; 1,26] p=0,2125
>60 ml/min	19/200 (9,5%)	NA [NA; NA]	26/210 (12,4%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,40; 1,39] p=0,3515	0,77 [0,44; 1,34] p=0,3530	-2,90% [-8,90%; 3,10%] p=0,3490	0,56 [0,30; 1,07] p=0,0784
Ausschlag (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7709								
weiblich	26/187 (13,9%)	NA [NA; NA]	30/188 (16,0%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,48; 1,50] p=0,5774	0,87 [0,54; 1,42] p=0,5774	-2,10% [-9,30%; 5,20%] p=0,5767	0,69 [0,40; 1,20] p=0,1915
männlich	14/159 (8,8%)	NA [NA; NA]	19/166 (11,4%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,36; 1,55] p=0,4315	0,77 [0,40; 1,48] p=0,4326	-2,60% [-9,20%; 3,90%] p=0,4292	0,50 [0,23; 1,08] p=0,0785
Ausschlag (Jegliche UE), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,2399								
IgG	25/204 (12,3%)	NA [NA; NA]	30/217 (13,8%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,49; 1,54] p=0,6333	0,89 [0,54; 1,45] p=0,6332	-1,60% [-8,00%; 4,90%] p=0,6322	0,64 [0,36; 1,14] p=0,1282
nicht-IgG	7/81 (8,6%)	NA [NA; NA]	15/83 (18,1%)	NA [NA; NA]	0,43 [0,17; 1,11] p=0,0774	0,48 [0,21; 1,11] p=0,0864	-9,40% [-19,70%; 0,90%] p=0,0726	0,45 [0,18; 1,10] p=0,0793
Ausschlag (Jegliche UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0911								
II	20/139 (14,4%)	NA [NA; NA]	21/160 (13,1%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,57; 2,15] p=0,7518	1,10 [0,62; 1,94] p=0,7514	1,30% [-6,60%; 9,10%] p=0,7520	0,87 [0,46; 1,65] p=0,6673

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
III	16/139 (11,5%)	NA [NA; NA]	15/127 (11,8%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,46; 2,06] p=0,9394	0,97 [0,50; 1,89] p=0,9392	-0,30% [-8,00%; 7,40%] p=0,9393	0,75 [0,36; 1,58] p=0,4491
I	4/68 (5,9%)	NA [NA; NA]	13/67 (19,4%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,08; 0,84] p=0,0183	0,30 [0,10; 0,88] p=0,0286	-13,50% [-24,50%; -2,50%] p=0,0160	0,14 [0,03; 0,60] p=0,0086
Kreatinin im Blut erhöht (Jegliche UE)								
Kreatinin im Blut erhöht (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	15/346 (4,3%)	NA [NA; NA]	18/354 (5,1%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,42; 1,72] p=0,6562	0,86 [0,44; 1,68] p=0,6568	-0,70% [-3,90%; 2,40%] p=0,6554	0,43 [0,19; 0,99] p=0,0472
Kreatinin im Blut erhöht (Jegliche UE), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,4615								
normal	11/301 (3,7%)	NA [NA; NA]	15/303 (5,0%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,33; 1,61] p=0,4330	0,74 [0,34; 1,58] p=0,4347	-1,30% [-4,50%; 1,90%] p=0,4322	0,38 [0,14; 0,97] p=0,0424
beeinträchtigt	4/45 (8,9%)	NA [NA; NA]	3/51 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,33; 7,38] p=0,5738	1,51 [0,36; 6,39] p=0,5748	3,00% [-7,50%; 13,50%] p=0,5757	0,70 [0,12; 4,19] p=0,6932
Kreatinin im Blut erhöht (Jegliche UE), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,1889								
weiß	14/293 (4,8%)	NA [NA; NA]	14/302 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,48; 2,21] p=0,9347	1,03 [0,50; 2,12] p=0,9346	0,10% [-3,30%; 3,50%] p=0,9347	0,48 [0,19; 1,19] p=0,1143
andere	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	4/52 (7,7%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,03; 2,14] p=0,1645	0,24 [0,03; 2,12] p=0,2017	-5,80% [-13,90%; 2,30%] p=0,1609	0,22 [0,02; 1,97] p=0,1749
Kreatinin im Blut erhöht (Jegliche UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1050								
Europa	14/286 (4,9%)	NA [NA; NA]	13/293 (4,4%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,51; 2,40] p=0,7939	1,10 [0,53; 2,31] p=0,7938	0,50% [-3,00%; 3,90%] p=0,7938	0,52 [0,21; 1,30] p=0,1620
andere	1/60 (1,7%)	NA [NA; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	0,19 [0,02; 1,68] p=0,0995	0,20 [0,02; 1,69] p=0,1403	-6,50% [-14,10%; 1,10%] p=0,0925	0,18 [0,02; 1,54] p=0,1174
Kreatinin im Blut erhöht (Jegliche UE), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,2464								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
EMA-Population	14/271 (5,2%)	NA [NA; NA]	14/269 (5,2%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,46; 2,12] p=0,9840	0,99 [0,48; 2,04] p=0,9839	0,00% [-3,80%; 3,70%] p=0,9839	0,53 [0,22; 1,26] p=0,1489
Nicht EMA- Population	1/75 (1,3%)	NA [NA; NA]	4/85 (4,7%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,03; 2,50] p=0,2226	0,28 [0,03; 2,48] p=0,2545	-3,40% [-8,60%; 1,80%] p=0,2034	NA [NA; NA] p=0,9950
Kreatinin im Blut erhöht (Jegliche UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,2179								
Standardrisiko	11/258 (4,3%)	NA [NA; NA]	15/256 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,32; 1,59] p=0,4096	0,73 [0,34; 1,55] p=0,4114	-1,60% [-5,40%; 2,20%] p=0,4091	0,43 [0,17; 1,05] p=0,0646
Hochrisiko	3/53 (5,7%)	NA [54,57; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	2,58 [0,26; 25,72] p=0,4059	2,49 [0,27; 23,11] p=0,4220	3,40% [-4,20%; 11,00%] p=0,3837	0,76 [0,05; 12,16] p=0,8446
Kreatinin im Blut erhöht (Jegliche UE), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,8414								
1-2	11/268 (4,1%)	NA [NA; NA]	13/256 (5,1%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,35; 1,82] p=0,5944	0,81 [0,37; 1,77] p=0,5948	-1,00% [-4,60%; 2,60%] p=0,5948	0,34 [0,12; 0,96] p=0,0409
0	4/78 (5,1%)	NA [NA; NA]	5/98 (5,1%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,26; 3,88] p=0,9938	1,00 [0,28; 3,62] p=0,9938	0,00% [-6,50%; 6,60%] p=0,9938	0,69 [0,17; 2,89] p=0,6111
Kreatinin im Blut erhöht (Jegliche UE), Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,6538								
65-<75 Jahre	8/208 (3,8%)	NA [NA; NA]	12/224 (5,4%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,28; 1,76] p=0,4557	0,72 [0,30; 1,72] p=0,4577	-1,50% [-5,50%; 2,40%] p=0,4523	0,25 [0,07; 0,87] p=0,0298
≥75 Jahre	6/102 (5,9%)	NA [NA; NA]	5/106 (4,7%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,37; 4,27] p=0,7080	1,25 [0,39; 3,96] p=0,7080	1,20% [-4,90%; 7,30%] p=0,7078	0,79 [0,21; 2,93] p=0,7185
<65 Jahre	1/36 (2,8%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,04; 11,04] p=0,7709	0,67 [0,04; 10,15] p=0,7704	-1,40% [-11,00%; 8,20%] p=0,7774	0,71 [0,04; 11,44] p=0,8128
Kreatinin im Blut erhöht (Jegliche UE), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,5605								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≤60 ml/min	8/146 (5,5%)	NA [NA; NA]	11/144 (7,6%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,27; 1,80] p=0,4582	0,72 [0,30; 1,73] p=0,4599	-2,20% [-7,90%; 3,50%] p=0,4575	0,32 [0,10; 1,01] p=0,0516
>60 ml/min	7/200 (3,5%)	NA [NA; NA]	7/210 (3,3%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,36; 3,05] p=0,9261	1,05 [0,38; 2,94] p=0,9260	0,20% [-3,40%; 3,70%] p=0,9260	0,57 [0,17; 1,94] p=0,3679
Kreatinin im Blut erhöht (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3665								
männlich	8/159 (5,0%)	NA [NA; NA]	7/166 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,43; 3,40] p=0,7268	1,19 [0,44; 3,21] p=0,7268	0,80% [-3,80%; 5,40%] p=0,7269	0,55 [0,16; 1,88] p=0,3388
weiblich	7/187 (3,7%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,24; 1,65] p=0,3404	0,64 [0,25; 1,61] p=0,3443	-2,10% [-6,40%; 2,20%] p=0,3389	0,34 [0,11; 1,07] p=0,0653
Kreatinin im Blut erhöht (Jegliche UE), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,6891								
IgG	9/204 (4,4%)	NA [NA; NA]	10/217 (4,6%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,38; 2,40] p=0,9228	0,96 [0,40; 2,31] p=0,9227	-0,20% [-4,20%; 3,80%] p=0,9226	0,40 [0,13; 1,28] p=0,1236
nicht-IgG	5/81 (6,2%)	NA [NA; NA]	4/83 (4,8%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,34; 5,02] p=0,7044	1,28 [0,36; 4,60] p=0,7044	1,40% [-5,60%; 8,30%] p=0,7038	0,90 [0,22; 3,59] p=0,8768
Kreatinin im Blut erhöht (Jegliche UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2310								
III	8/139 (5,8%)	NA [NA; NA]	4/127 (3,1%)	NA [NA; NA]	1,88 [0,55; 6,39] p=0,3073	1,83 [0,56; 5,92] p=0,3150	2,60% [-2,30%; 7,50%] p=0,2993	0,84 [0,21; 3,35] p=0,8017
II	4/139 (2,9%)	NA [NA; NA]	10/160 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,14; 1,45] p=0,1693	0,46 [0,15; 1,44] p=0,1812	-3,40% [-8,00%; 1,30%] p=0,1568	0,32 [0,09; 1,16] p=0,0822
I	3/68 (4,4%)	NA [NA; NA]	4/67 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,16; 3,38] p=0,6842	0,74 [0,17; 3,18] p=0,6844	-1,60% [-9,00%; 5,90%] p=0,6832	0,23 [0,03; 2,08] p=0,1916

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

Tabelle 4-227 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Signifikante PT (MedDRA)*, Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Pneumonie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3))								
Pneumonie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	59/346 (17,1%)	NA [NA; NA]	16/354 (4,5%)	44,81 [NA; NA]	4,55 [2,53; 8,19] p<0,0001	3,77 [2,23; 6,38] p<0,0001	12,50% [8,10%; 17,00%] p<0,0001	2,43 [1,36; 4,36] p=0,0029
Pneumonie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,2615								
normal	54/301 (17,9%)	NA [NA; NA]	13/303 (4,3%)	44,81 [NA; NA]	4,88 [2,60; 9,15] p<0,0001	4,18 [2,33; 7,50] p<0,0001	13,60% [8,80%; 18,50%] p<0,0001	2,61 [1,38; 4,94] p=0,0033
beeinträchtigt	5/45 (11,1%)	NA [NA; NA]	3/51 (5,9%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,45; 8,89] p=0,3575	1,89 [0,48; 7,46] p=0,3643	5,20% [-6,00%; 16,50%] p=0,3613	1,68 [0,40; 7,11] p=0,4788
Pneumonie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,6139								
EMA-Population	49/271 (18,1%)	NA [NA; NA]	14/269 (5,2%)	NA [NA; NA]	4,02 [2,16; 7,48] p<0,0001	3,47 [1,97; 6,14] p<0,0001	12,90% [7,60%; 18,20%] p<0,0001	2,34 [1,26; 4,36] p=0,0074
Nicht EMA-Population	10/75 (13,3%)	NA [NA; NA]	2/85 (2,4%)	44,81 [NA; NA]	6,38 [1,35; 30,16] p=0,0087	5,67 [1,28; 25,05] p=0,0222	11,00% [2,60%; 19,30%] p=0,0099	2,88 [0,56; 14,74] p=0,2042
Pneumonie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,9815								
weiß	51/293 (17,4%)	NA [NA; NA]	16/302 (5,3%)	44,81 [NA; NA]	3,77 [2,09; 6,78] p<0,0001	3,29 [1,92; 5,63] p<0,0001	12,10% [7,10%; 17,10%] p<0,0001	1,96 [1,07; 3,59] p=0,0284
andere	8/53 (15,1%)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,10% [5,50%; 24,70%] p=0,0021	NA [NA; NA] NA
Pneumonie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6922								
Europa	49/286 (17,1%)	NA [NA; NA]	13/293 (4,4%)	44,81 [NA; NA]	4,45 [2,36; 8,41] p<0,0001	3,86 [2,14; 6,96] p<0,0001	12,70% [7,70%; 17,70%] p<0,0001	2,44 [1,28; 4,66] p=0,0070

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
andere	10/60 (16,7%)	NA [NA; NA]	3/61 (4,9%)	NA [NA; NA]	3,87 [1,01; 14,83] p=0,0377	3,39 [0,98; 11,71] p=0,0537	11,70% [0,90%; 22,60%] p=0,0343	2,44 [0,65; 9,24] p=0,1882
Pneumonie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,8638								
1-2	48/268 (17,9%)	NA [NA; NA]	13/256 (5,1%)	44,81 [NA; NA]	4,08 [2,15; 7,73] p<0,0001	3,53 [1,96; 6,35] p<0,0001	12,80% [7,50%; 18,20%] p<0,0001	2,24 [1,17; 4,28] p=0,0146
0	11/78 (14,1%)	NA [NA; NA]	3/98 (3,1%)	NA [NA; NA]	5,20 [1,40; 19,35] p=0,0073	4,61 [1,33; 15,94] p=0,0159	11,00% [2,60%; 19,50%] p=0,0104	3,18 [0,84; 11,99] p=0,0881
Pneumonie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,8111								
Standardrisiko	43/258 (16,7%)	NA [NA; NA]	10/256 (3,9%)	NA [NA; NA]	4,92 [2,41; 10,03] p<0,0001	4,27 [2,19; 8,30] p<0,0001	12,80% [7,60%; 17,90%] p<0,0001	2,70 [1,31; 5,56] p=0,0071
Hochrisiko	11/53 (20,8%)	NA [76,35; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	3,58 [0,93; 13,77] p=0,0531	3,04 [0,91; 10,23] p=0,0719	13,90% [0,70%; 27,20%] p=0,0388	2,73 [0,75; 9,93] p=0,1285
Pneumonie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8416								
männlich	33/159 (20,8%)	NA [86,05; NA]	9/166 (5,4%)	44,81 [NA; NA]	4,57 [2,11; 9,90] p<0,0001	3,83 [1,89; 7,74] p=0,0002	15,30% [8,10%; 22,50%] p<0,0001	2,85 [1,33; 6,11] p=0,0070
weiblich	26/187 (13,9%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	4,18 [1,76; 9,88] p=0,0005	3,73 [1,66; 8,39] p=0,0014	10,20% [4,50%; 15,80%] p=0,0004	1,98 [0,80; 4,91] p=0,1403
Pneumonie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,5092								
65-<75 Jahre	28/208 (13,5%)	NA [NA; NA]	5/224 (2,2%)	44,81 [NA; NA]	6,81 [2,58; 18,00] p<0,0001	6,03 [2,37; 15,33] p=0,0002	11,20% [6,20%; 16,30%] p<0,0001	3,37 [1,24; 9,19] p=0,0177
≥75 Jahre	25/102 (24,5%)	NA [54,27; NA]	9/106 (8,5%)	NA [NA; NA]	3,50 [1,54; 7,93] p=0,0018	2,89 [1,42; 5,88] p=0,0035	16,00% [6,10%; 25,90%] p=0,0015	2,13 [0,96; 4,72] p=0,0614

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
<65 Jahre	6/36 (16,7%)	NA [76,35; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	2,20 [0,41; 11,95] p=0,3563	2,00 [0,44; 9,10] p=0,3697	8,30% [-8,10%; 24,80%] p=0,3206	1,45 [0,27; 7,93] p=0,6666
Pneumonie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,9933								
IgG	31/204 (15,2%)	NA [NA; NA]	9/217 (4,1%)	44,81 [NA; NA]	4,14 [1,92; 8,94] p=0,0001	3,66 [1,79; 7,50] p=0,0004	11,00% [5,50%; 16,60%] p=0,0001	2,58 [1,19; 5,59] p=0,0166
nicht-IgG	14/81 (17,3%)	NA [NA; NA]	4/83 (4,8%)	NA [NA; NA]	4,13 [1,30; 13,14] p=0,0109	3,59 [1,23; 10,44] p=0,0191	12,50% [3,00%; 21,90%] p=0,0096	1,99 [0,60; 6,62] p=0,2610
Pneumonie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,2897								
>60 ml/min	30/200 (15,0%)	NA [NA; NA]	6/210 (2,9%)	44,81 [NA; NA]	6,00 [2,44; 14,76] p<0,0001	5,25 [2,23; 12,34] p=0,0001	12,10% [6,70%; 17,60%] p<0,0001	2,76 [1,08; 7,04] p=0,0338
≤60 ml/min	29/146 (19,9%)	NA [NA; NA]	10/144 (6,9%)	NA [NA; NA]	3,32 [1,55; 7,10] p=0,0013	2,86 [1,45; 5,65] p=0,0025	12,90% [5,20%; 20,60%] p=0,0010	2,20 [1,05; 4,63] p=0,0375
Pneumonie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9828								
III	26/139 (18,7%)	NA [NA; NA]	7/127 (5,5%)	NA [NA; NA]	3,94 [1,65; 9,45] p=0,0011	3,39 [1,53; 7,55] p=0,0027	13,20% [5,60%; 20,80%] p=0,0007	2,84 [1,21; 6,66] p=0,0161
II	25/139 (18,0%)	NA [NA; NA]	7/160 (4,4%)	NA [NA; NA]	4,79 [2,00; 11,47] p=0,0002	4,11 [1,83; 9,21] p=0,0006	13,60% [6,50%; 20,70%] p=0,0002	1,88 [0,74; 4,77] p=0,1863
I	8/68 (11,8%)	NA [NA; NA]	2/67 (3,0%)	44,81 [NA; NA]	4,33 [0,89; 21,22] p=0,0523	3,94 [0,87; 17,88] p=0,0755	8,80% [0,10%; 17,50%] p=0,0473	2,46 [0,48; 12,62] p=0,2812
Periphere sensorische Neuropathie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3))								
Periphere sensorische Neuropathie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	5/346 (1,4%)	NA [NA; NA]	14/354 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,13; 1,00] p=0,0435	0,37 [0,13; 1,01] p=0,0527	-2,50% [-4,90%; -0,10%] p=0,0405	0,35 [0,13; 0,98] p=0,0450
Periphere sensorische Neuropathie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,9885								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
normal	3/301 (1,0%)	NA [NA; NA]	14/303 (4,6%)	NA [NA; NA]	0,21 [0,06; 0,73] p=0,0071	0,22 [0,06; 0,74] p=0,0151	-3,60% [-6,20%; -1,00%] p=0,0066	0,20 [0,06; 0,69] p=0,0112
beeinträchtigt	2/45 (4,4%)	NA [NA; NA]	0/51 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,40% [-1,60%; 10,50%] p=0,1480	NA [NA; NA] NA
Periphere sensorische Neuropathie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,1980								
EMA-Population	3/271 (1,1%)	NA [NA; NA]	12/269 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,07; 0,86] p=0,0178	0,25 [0,07; 0,87] p=0,0294	-3,40% [-6,10%; -0,60%] p=0,0174	0,23 [0,06; 0,80] p=0,0211
Nicht EMA-Population	2/75 (2,7%)	NA [NA; NA]	2/85 (2,4%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,16; 8,28] p=0,8994	1,13 [0,16; 7,85] p=0,8991	0,30% [-4,60%; 5,20%] p=0,8994	1,09 [0,15; 7,76] p=0,9293
Periphere sensorische Neuropathie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,8764								
weiß	4/293 (1,4%)	NA [NA; NA]	11/302 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,12; 1,16] p=0,0767	0,38 [0,12; 1,16] p=0,0896	-2,30% [-4,80%; 0,20%] p=0,0737	0,35 [0,11; 1,11] p=0,0744
andere	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	3/52 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,03; 3,12] p=0,3011	0,33 [0,04; 3,04] p=0,3261	-3,90% [-11,20%; 3,40%] p=0,2985	0,27 [0,03; 2,62] p=0,2600
Periphere sensorische Neuropathie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6469								
Europa	4/286 (1,4%)	NA [NA; NA]	10/293 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,12; 1,29] p=0,1150	0,41 [0,13; 1,29] p=0,1277	-2,00% [-4,50%; 0,50%] p=0,1121	0,39 [0,12; 1,24] p=0,1097
andere	1/60 (1,7%)	NA [NA; NA]	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,03; 2,23] p=0,1784	0,25 [0,03; 2,21] p=0,2143	-4,90% [-11,90%; 2,10%] p=0,1712	0,21 [0,02; 1,88] p=0,1623
Periphere sensorische Neuropathie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,8892								
1-2	4/268 (1,5%)	NA [NA; NA]	11/256 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,11; 1,07] p=0,0545	0,35 [0,11; 1,08] p=0,0670	-2,80% [-5,70%; 0,10%] p=0,0561	0,32 [0,10; 1,00] p=0,0504

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
0	1/78 (1,3%)	NA [NA; NA]	3/98 (3,1%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,04; 4,03] p=0,4327	0,42 [0,04; 3,95] p=0,4470	-1,80% [-6,00%; 2,40%] p=0,4094	0,40 [0,04; 3,85] p=0,4283
Periphere sensorische Neuropathie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,9897								
Standardrisiko	5/258 (1,9%)	NA [NA; NA]	9/256 (3,5%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,18; 1,64] p=0,2724	0,55 [0,19; 1,62] p=0,2795	-1,60% [-4,40%; 1,20%] p=0,2719	0,50 [0,17; 1,50] p=0,2177
Hochrisiko	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-9,10% [-17,60%; -0,60%] p=0,0359	NA [NA; NA] p=0,9949
Periphere sensorische Neuropathie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9871								
weiblich	5/187 (2,7%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,22; 2,28] p=0,5642	0,72 [0,23; 2,22] p=0,5656	-1,00% [-4,60%; 2,50%] p=0,5633	0,68 [0,22; 2,14] p=0,5090
männlich	0/159 (0,0%)	NA [NA; NA]	7/166 (4,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20% [-7,30%; -1,20%] p=0,0069	NA [NA; NA] p=0,9933
Periphere sensorische Neuropathie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,9999								
65-<75 Jahre	4/208 (1,9%)	NA [NA; NA]	8/224 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,16; 1,78] p=0,2981	0,54 [0,17; 1,76] p=0,3060	-1,60% [-4,70%; 1,40%] p=0,2917	0,48 [0,14; 1,60] p=0,2343
<65 Jahre	1/36 (2,8%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,80% [-2,60%; 8,10%] p=0,3105	NA [NA; NA] NA
≥75 Jahre	0/102 (0,0%)	NA [NA; NA]	6/106 (5,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,70% [-10,10%; -1,30%] p=0,0117	NA [NA; NA] p=0,9938
Periphere sensorische Neuropathie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,9905								
IgG	5/204 (2,5%)	NA [NA; NA]	8/217 (3,7%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,21; 2,04] p=0,4644	0,67 [0,22; 2,00] p=0,4673	-1,20% [-4,50%; 2,00%] p=0,4609	0,61 [0,20; 1,88] p=0,3919

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
nicht-IgG	0/81 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/83 (3,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,60% [-7,60%; 0,40%] p=0,0777	NA [NA; NA] p=0,9956
Periphere sensorische Neuropathie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,5744								
≤60 ml/min	3/146 (2,1%)	NA [NA; NA]	6/144 (4,2%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,12; 1,97] p=0,3006	0,49 [0,13; 1,93] p=0,3106	-2,10% [-6,10%; 1,90%] p=0,3000	0,46 [0,11; 1,82] p=0,2660
>60 ml/min	2/200 (1,0%)	NA [NA; NA]	8/210 (3,8%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,05; 1,22] p=0,0656	0,26 [0,06; 1,22] p=0,0882	-2,80% [-5,70%; 0,10%] p=0,0605	0,24 [0,05; 1,15] p=0,0748
Periphere sensorische Neuropathie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3465								
III	3/139 (2,2%)	NA [NA; NA]	3/127 (2,4%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,18; 4,60] p=0,9111	0,91 [0,19; 4,45] p=0,9109	-0,20% [-3,80%; 3,40%] p=0,9111	0,82 [0,17; 4,06] p=0,8071
I	1/68 (1,5%)	NA [NA; NA]	2/67 (3,0%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,04; 5,48] p=0,5521	0,49 [0,05; 5,30] p=0,5593	-1,50% [-6,50%; 3,50%] p=0,5510	0,45 [0,04; 4,95] p=0,5127
II	1/139 (0,7%)	NA [NA; NA]	9/160 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,12 [0,01; 0,97] p=0,0188	0,13 [0,02; 1,00] p=0,0497	-4,90% [-8,70%; -1,10%] p=0,0122	0,12 [0,01; 0,95] p=0,0448

Tabelle 4-228 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Schwerwiegende UE, Signifikante PT* (MedDRA), Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Pneumonie (Schwerwiegende UE)								
Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Gesamt								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Gesamt	53/346 (15,3%)	NA [NA; NA]	13/354 (3,7%)	44,81 [NA; NA]	4,88 [2,58; 9,21] p<0,0001	4,17 [2,32; 7,48] p<0,0001	11,60% [7,40%; 15,90%] p<0,0001	2,46 [1,29; 4,69] p=0,0060
Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,2561								
normal	50/301 (16,6%)	NA [NA; NA]	11/303 (3,6%)	44,81 [NA; NA]	5,29 [2,69; 10,38] p<0,0001	4,58 [2,43; 8,62] p<0,0001	13,00% [8,30%; 17,70%] p<0,0001	2,80 [1,41; 5,57] p=0,0033
beeinträchtigt	3/45 (6,7%)	NA [NA; NA]	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,28; 10,97] p=0,5479	1,70 [0,30; 9,72] p=0,5509	2,70% [-6,30%; 11,80%] p=0,5512	1,08 [0,15; 7,70] p=0,9415
Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,9830								
weiß	45/293 (15,4%)	NA [NA; NA]	13/302 (4,3%)	44,81 [NA; NA]	4,03 [2,13; 7,65] p<0,0001	3,57 [1,97; 6,47] p<0,0001	11,10% [6,30%; 15,80%] p<0,0001	2,03 [1,04; 3,94] p=0,0370
andere	8/53 (15,1%)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,10% [5,50%; 24,70%] p=0,0021	NA [NA; NA] NA
Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,8327								
EMA-Population	44/271 (16,2%)	NA [NA; NA]	11/269 (4,1%)	NA [NA; NA]	4,55 [2,29; 9,01] p<0,0001	3,97 [2,10; 7,52] p<0,0001	12,10% [7,20%; 17,10%] p<0,0001	2,44 [1,22; 4,91] p=0,0119
Nicht EMA-Population	9/75 (12,0%)	NA [NA; NA]	2/85 (2,4%)	44,81 [NA; NA]	5,66 [1,18; 27,09] p=0,0164	5,10 [1,14; 22,86] p=0,0333	9,60% [1,60%; 17,70%] p=0,0185	2,87 [0,56; 14,71] p=0,2064
Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4558								
Europa	44/286 (15,4%)	NA [NA; NA]	10/293 (3,4%)	44,81 [NA; NA]	5,14 [2,54; 10,44] p<0,0001	4,51 [2,31; 8,78] p<0,0001	12,00% [7,30%; 16,60%] p<0,0001	2,66 [1,29; 5,51] p=0,0084
andere	9/60 (15,0%)	NA [NA; NA]	3/61 (4,9%)	NA [NA; NA]	3,41 [0,88; 13,29] p=0,0647	3,05 [0,87; 10,72] p=0,0821	10,10% [-0,50%; 20,60%] p=0,0608	2,09 [0,54; 8,10] p=0,2879
Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,8687								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
1-2	43/268 (16,0%)	NA [NA; NA]	10/256 (3,9%)	44,81 [NA; NA]	4,70 [2,31; 9,58] p<0,0001	4,11 [2,11; 8,00] p<0,0001	12,10% [7,10%; 17,10%] p<0,0001	2,44 [1,18; 5,06] p=0,0161
0	10/78 (12,8%)	NA [NA; NA]	3/98 (3,1%)	NA [NA; NA]	4,66 [1,24; 17,56] p=0,0142	4,19 [1,19; 14,70] p=0,0254	9,80% [1,60%; 17,90%] p=0,0192	2,75 [0,71; 10,66] p=0,1428
Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,5005								
Standardrisiko	40/258 (15,5%)	NA [NA; NA]	8/256 (3,1%)	NA [NA; NA]	5,69 [2,61; 12,42] p<0,0001	4,96 [2,37; 10,39] p<0,0001	12,40% [7,50%; 17,30%] p<0,0001	2,90 [1,31; 6,46] p=0,0089
Hochrisiko	9/53 (17,0%)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	2,79 [0,71; 11,05] p=0,1322	2,49 [0,72; 8,64] p=0,1505	10,20% [-2,40%; 22,70%] p=0,1126	2,43 [0,66; 9,00] p=0,1840
Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3140								
männlich	31/159 (19,5%)	NA [NA; NA]	6/166 (3,6%)	44,81 [NA; NA]	6,46 [2,61; 15,96] p<0,0001	5,39 [2,31; 12,58] p<0,0001	15,90% [9,10%; 22,70%] p<0,0001	3,77 [1,53; 9,28] p=0,0040
weiblich	22/187 (11,8%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	3,45 [1,44; 8,28] p=0,0036	3,16 [1,38; 7,22] p=0,0063	8,00% [2,70%; 13,40%] p=0,0032	1,56 [0,61; 4,01] p=0,3530
Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,4145								
>60 ml/min	30/200 (15,0%)	NA [NA; NA]	6/210 (2,9%)	44,81 [NA; NA]	6,00 [2,44; 14,76] p<0,0001	5,25 [2,23; 12,34] p=0,0001	12,10% [6,70%; 17,60%] p<0,0001	2,79 [1,09; 7,10] p=0,0315
≤60 ml/min	23/146 (15,8%)	NA [NA; NA]	7/144 (4,9%)	NA [NA; NA]	3,66 [1,52; 8,83] p=0,0024	3,24 [1,44; 7,32] p=0,0046	10,90% [4,00%; 17,80%] p=0,0019	2,28 [0,95; 5,51] p=0,0664
Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,1742								
65-<75 Jahre	29/208 (13,9%)	NA [NA; NA]	4/224 (1,8%)	44,81 [NA; NA]	8,91 [3,08; 25,82] p<0,0001	7,81 [2,79; 21,83] p<0,0001	12,20% [7,10%; 17,20%] p<0,0001	4,01 [1,33; 12,04] p=0,0134

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥75 Jahre	21/102 (20,6%)	NA [NA; NA]	7/106 (6,6%)	NA [NA; NA]	3,67 [1,48; 9,06] p=0,0032	3,12 [1,39; 7,02] p=0,0060	14,00% [4,80%; 23,10%] p=0,0028	2,11 [0,86; 5,18] p=0,1038
<65 Jahre	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,15; 6,48] p=1,0000	1,00 [0,18; 5,55] p=1,0000	0,00% [-14,30%; 14,30%] p=1,0000	1,09 [0,18; 6,52] p=0,9262
Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,9487								
IgG	29/204 (14,2%)	NA [NA; NA]	7/217 (3,2%)	44,81 [NA; NA]	4,97 [2,13; 11,62] p<0,0001	4,41 [1,97; 9,84] p=0,0003	11,00% [5,70%; 16,30%] p<0,0001	2,88 [1,22; 6,83] p=0,0163
nicht-IgG	12/81 (14,8%)	NA [NA; NA]	3/83 (3,6%)	NA [NA; NA]	4,64 [1,26; 17,11] p=0,0131	4,10 [1,20; 13,99] p=0,0243	11,20% [2,50%; 19,90%] p=0,0118	2,66 [0,70; 10,05] p=0,1484
Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8193								
II	23/139 (16,5%)	NA [NA; NA]	6/160 (3,8%)	NA [NA; NA]	5,09 [2,01; 12,90] p=0,0002	4,41 [1,85; 10,52] p=0,0008	12,80% [6,00%; 19,60%] p=0,0002	1,83 [0,67; 5,01] p=0,2382
III	22/139 (15,8%)	NA [NA; NA]	6/127 (4,7%)	NA [NA; NA]	3,79 [1,49; 9,69] p=0,0033	3,35 [1,40; 8,00] p=0,0065	11,10% [4,00%; 18,20%] p=0,0022	2,85 [1,14; 7,13] p=0,0256
I	8/68 (11,8%)	NA [NA; NA]	1/67 (1,5%)	44,81 [NA; NA]	8,80 [1,07; 72,44] p=0,0172	7,88 [1,01; 61,31] p=0,0485	10,30% [2,10%; 18,50%] p=0,0140	3,92 [0,44; 34,90] p=0,2212

Tabelle 4-229 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Signifikante PT (MedDRA), Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Es liegen keine signifikanten PT vor.								

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

Tabelle 4-230 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente), Signifikante PT (MedDRA), Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Es liegen keine signifikanten PT vor.								

Verträglichkeit – UE von besonderem InteresseTabelle 4-231 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	99/346 (28,6%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,60% [23,80%; 33,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=1,0000								
<65 Jahre	7/36 (19,4%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	19,40% [6,50%; 32,40%] p=0,0032	NA [NA; NA] NA
65-<75 Jahre	54/208 (26,0%)	NA [NA; NA]	0/224 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	26,00% [20,00%; 31,90%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
≥75 Jahre	38/102 (37,3%)	NA [NA; NA]	0/106 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	37,30% [27,90%; 46,60%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=1,0000								
männlich	47/159 (29,6%)	NA [NA; NA]	0/166 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	29,60% [22,50%; 36,70%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
weiblich	52/187 (27,8%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	27,80% [21,40%; 34,20%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,9999								
>60 ml/min	59/200 (29,5%)	NA [NA; NA]	0/210 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	29,50% [23,20%; 35,80%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
≤60 ml/min	40/146 (27,4%)	NA [NA; NA]	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	27,40% [20,20%; 34,60%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,9996								
normal	93/301 (30,9%)	NA [NA; NA]	0/303 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	30,90% [25,70%; 36,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
beeinträchtigt	6/45 (13,3%)	NA [NA; NA]	0/51 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30% [3,40%; 23,30%] p=0,0085	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=1,0000								
I	25/68 (36,8%)	NA [NA; NA]	0/67 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	36,80% [25,30%; 48,20%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
II	44/139 (31,7%)	NA [NA; NA]	0/160 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	31,70% [23,90%; 39,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
III	30/139 (21,6%)	NA [NA; NA]	0/127 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	21,60% [14,70%; 28,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,9998								
IgG	45/204 (22,1%)	NA [NA; NA]	0/217 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,10% [16,40%; 27,70%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
nicht-IgG	28/81 (34,6%)	NA [NA; NA]	0/83 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	34,60% [24,20%; 44,90%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,9999								
Hochrisiko	18/53 (34,0%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	34,00% [21,20%; 46,70%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Standardrisiko	73/258 (28,3%)	NA [NA; NA]	0/256 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,30% [22,80%; 33,80%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9999								
0	24/78 (30,8%)	NA [NA; NA]	0/98 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	30,80% [20,50%; 41,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
1-2	75/268 (28,0%)	NA [NA; NA]	0/256 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,00% [22,60%; 33,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,9999								
EMA-Population	80/271 (29,5%)	NA [NA; NA]	0/269 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	29,50% [24,10%; 35,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Nicht EMA-Population	19/75 (25,3%)	NA [NA; NA]	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,30% [15,50%; 35,20%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9998								
Europa	74/286 (25,9%)	NA [NA; NA]	0/293 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,90% [20,80%; 30,90%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
andere	25/60 (41,7%)	NA [0,03; NA]	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	41,70% [29,20%; 54,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,9997								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
weiß	76/293 (25,9%)	NA [NA; NA]	0/302 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,90% [20,90%; 31,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
andere	23/53 (43,4%)	NA [0,03; NA]	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	43,40% [30,10%; 56,70%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	262/346 (75,7%)	6,37 [4,76; 8,35]	171/354 (48,3%)	10,64 [8,21; NA]	3,30 [2,39; 4,56] p<0,0001	1,57 [1,39; 1,77] p<0,0001	27,40% [20,50%; 34,30%] p<0,0001	1,43 [1,17; 1,75] p=0,0005
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,9500								
<65 Jahre	22/36 (61,1%)	12,16 [8,74; 48,07]	11/24 (45,8%)	NA [6,31; NA]	1,86 [0,65; 5,29] p=0,2478	1,33 [0,80; 2,21] p=0,2661	15,30% [-10,20%; 40,80%] p=0,2405	1,29 [0,61; 2,72] p=0,5077
65-<75 Jahre	159/208 (76,4%)	6,87 [4,14; 8,97]	105/224 (46,9%)	12,52 [8,41; NA]	3,68 [2,43; 5,56] p<0,0001	1,63 [1,39; 1,91] p<0,0001	29,60% [20,90%; 38,30%] p<0,0001	1,42 [1,10; 1,83] p=0,0079
≥75 Jahre	81/102 (79,4%)	3,71 [1,54; 6,44]	55/106 (51,9%)	7,16 [4,17; NA]	3,58 [1,94; 6,60] p<0,0001	1,53 [1,24; 1,89] p<0,0001	27,50% [15,20%; 39,90%] p<0,0001	1,51 [1,06; 2,14] p=0,0218
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4574								
männlich	119/159 (74,8%)	5,03 [3,32; 8,02]	75/166 (45,2%)	41,13 [7,16; NA]	3,61 [2,25; 5,78] p<0,0001	1,66 [1,37; 2,00] p<0,0001	29,70% [19,50%; 39,80%] p<0,0001	1,57 [1,17; 2,11] p=0,0030
weiblich	143/187 (76,5%)	7,59 [5,06; 10,15]	96/188 (51,1%)	9,49 [6,70; NA]	3,12 [2,00; 4,85] p<0,0001	1,50 [1,27; 1,76] p<0,0001	25,40% [16,00%; 34,80%] p<0,0001	1,30 [0,99; 1,70] p=0,0551
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,6708								
>60 ml/min	147/200 (73,5%)	7,75 [6,14; 9,56]	100/210 (47,6%)	12,39 [8,41; NA]	3,05 [2,02; 4,62] p<0,0001	1,54 [1,31; 1,82] p<0,0001	25,90% [16,80%; 35,00%] p<0,0001	1,35 [1,04; 1,76] p=0,0237

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≤60 ml/min	115/146 (78,8%)	3,91 [2,10; 6,37]	71/144 (49,3%)	8,87 [4,76; NA]	3,81 [2,28; 6,38] p<0,0001	1,60 [1,33; 1,92] p<0,0001	29,50% [18,90%; 40,00%] p<0,0001	1,51 [1,11; 2,05] p=0,0081
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,4112								
normal	227/301 (75,4%)	6,24 [4,14; 8,74]	150/303 (49,5%)	10,22 [7,75; NA]	3,13 [2,21; 4,42] p<0,0001	1,52 [1,34; 1,74] p<0,0001	25,90% [18,50%; 33,40%] p<0,0001	1,40 [1,13; 1,73] p=0,0021
beeinträchtigt	35/45 (77,8%)	7,59 [2,69; 11,79]	21/51 (41,2%)	NA [4,76; NA]	5,00 [2,04; 12,26] p=0,0003	1,89 [1,31; 2,72] p=0,0006	36,60% [18,40%; 54,80%] p<0,0001	1,57 [0,89; 2,77] p=0,1210
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0792								
I	48/68 (70,6%)	8,84 [4,76; 17,12]	39/67 (58,2%)	8,41 [3,71; NA]	1,72 [0,84; 3,51] p=0,1344	1,21 [0,94; 1,56] p=0,1373	12,40% [-3,60%; 28,40%] p=0,1300	0,88 [0,56; 1,37] p=0,5701
II	108/139 (77,7%)	6,24 [3,48; 7,75]	75/160 (46,9%)	12,52 [6,93; NA]	3,95 [2,38; 6,55] p<0,0001	1,66 [1,37; 2,00] p<0,0001	30,80% [20,40%; 41,20%] p<0,0001	1,59 [1,18; 2,16] p=0,0026
III	106/139 (76,3%)	5,82 [2,69; 9,49]	57/127 (44,9%)	NA [7,85; NA]	3,94 [2,33; 6,66] p<0,0001	1,70 [1,37; 2,10] p<0,0001	31,40% [20,20%; 42,60%] p<0,0001	1,60 [1,15; 2,23] p=0,0055
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,8633								
IgG	149/204 (73,0%)	6,37 [3,91; 9,49]	108/217 (49,8%)	9,49 [6,44; NA]	2,73 [1,82; 4,11] p<0,0001	1,47 [1,25; 1,72] p<0,0001	23,30% [14,30%; 32,30%] p<0,0001	1,36 [1,05; 1,75] p=0,0193
nicht-IgG	62/81 (76,5%)	6,87 [3,42; 11,17]	40/83 (48,2%)	10,81 [3,71; NA]	3,51 [1,79; 6,86] p=0,0002	1,59 [1,23; 2,05] p=0,0003	28,40% [14,20%; 42,50%] p<0,0001	1,29 [0,85; 1,96] p=0,2288
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,3065								
Hochrisiko	37/53 (69,8%)	6,24 [1,87; 11,20]	23/44 (52,3%)	8,21 [3,55; NA]	2,11 [0,92; 4,86] p=0,0782	1,34 [0,96; 1,86] p=0,0888	17,50% [-1,70%; 36,80%] p=0,0741	1,14 [0,67; 1,94] p=0,6287

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Standardrisiko	201/258 (77,9%)	6,70 [4,14; 8,74]	120/256 (46,9%)	12,52 [7,85; NA]	4,00 [2,73; 5,86] p<0,0001	1,66 [1,44; 1,92] p<0,0001	31,00% [23,10%; 39,00%] p<0,0001	1,49 [1,17; 1,88] p=0,0010
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9347								
0	68/78 (87,2%)	4,99 [3,02; 9,49]	51/98 (52,0%)	9,96 [3,71; NA]	6,27 [2,89; 13,58] p<0,0001	1,68 [1,36; 2,06] p<0,0001	35,10% [22,80%; 47,50%] p<0,0001	1,39 [0,95; 2,03] p=0,0923
1-2	194/268 (72,4%)	6,70 [4,76; 8,97]	120/256 (46,9%)	11,01 [7,75; NA]	2,97 [2,07; 4,27] p<0,0001	1,54 [1,33; 1,79] p<0,0001	25,50% [17,40%; 33,60%] p<0,0001	1,44 [1,14; 1,82] p=0,0023
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,6982								
EMA-Population	203/271 (74,9%)	6,24 [3,91; 8,35]	131/269 (48,7%)	9,82 [7,13; NA]	3,15 [2,19; 4,53] p<0,0001	1,54 [1,34; 1,77] p<0,0001	26,20% [18,30%; 34,10%] p<0,0001	1,39 [1,11; 1,75] p=0,0042
Nicht EMA-Population	59/75 (78,7%)	7,92 [4,17; 9,76]	40/85 (47,1%)	41,13 [7,85; NA]	4,15 [2,06; 8,33] p<0,0001	1,67 [1,30; 2,16] p<0,0001	31,60% [17,50%; 45,70%] p<0,0001	1,51 [1,00; 2,29] p=0,0495
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6154								
Europa	208/286 (72,7%)	6,90 [5,45; 9,10]	132/293 (45,1%)	41,13 [8,87; NA]	3,25 [2,30; 4,60] p<0,0001	1,61 [1,40; 1,87] p<0,0001	27,70% [20,00%; 35,40%] p<0,0001	1,47 [1,17; 1,84] p=0,0009
andere	54/60 (90,0%)	3,32 [1,05; 6,70]	39/61 (63,9%)	4,07 [2,79; 9,04]	5,08 [1,88; 13,69] p=0,0007	1,41 [1,15; 1,73] p=0,0012	26,10% [11,80%; 40,30%] p=0,0003	1,21 [0,79; 1,85] p=0,3780
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,6539								
weiß	216/293 (73,7%)	6,87 [5,06; 8,97]	141/302 (46,7%)	12,62 [8,41; NA]	3,20 [2,27; 4,52] p<0,0001	1,58 [1,38; 1,81] p<0,0001	27,00% [19,50%; 34,60%] p<0,0001	1,41 [1,13; 1,76] p=0,0021
andere	46/53 (86,8%)	3,32 [0,85; 8,05]	30/52 (57,7%)	4,76 [3,61; 12,52]	4,82 [1,83; 12,67] p=0,0009	1,50 [1,17; 1,94] p=0,0017	29,10% [12,90%; 45,30%] p=0,0004	1,46 [0,91; 2,34] p=0,1218
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	112/346 (32,4%)	NA [NA; NA]	131/354 (37,0%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,59; 1,11] p=0,1962	0,88 [0,71; 1,07] p=0,1970	-4,60% [-11,70%; 2,40%] p=0,1951	0,69 [0,53; 0,90] p=0,0056
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,4666								
<65 Jahre	6/36 (16,7%)	NA [NA; NA]	8/24 (33,3%)	NA [7,62; NA]	0,40 [0,12; 1,35] p=0,1381	0,50 [0,20; 1,26] p=0,1414	-16,70% [-39,10%; 5,80%] p=0,1456	0,51 [0,17; 1,47] p=0,2107
65-<75 Jahre	64/208 (30,8%)	NA [NA; NA]	79/224 (35,3%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,55; 1,22] p=0,3214	0,87 [0,67; 1,14] p=0,3223	-4,50% [-13,40%; 4,40%] p=0,3196	0,68 [0,48; 0,97] p=0,0319
≥75 Jahre	42/102 (41,2%)	62,46 [17,94; NA]	44/106 (41,5%)	NA [6,96; NA]	0,99 [0,57; 1,71] p=0,9612	0,99 [0,72; 1,37] p=0,9611	-0,30% [-13,70%; 13,10%] p=0,9611	0,79 [0,51; 1,23] p=0,2973
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9728								
männlich	46/159 (28,9%)	NA [NA; NA]	55/166 (33,1%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,51; 1,32] p=0,4140	0,87 [0,63; 1,21] p=0,4144	-4,20% [-14,20%; 5,80%] p=0,4124	0,69 [0,46; 1,04] p=0,0750
weiblich	66/187 (35,3%)	NA [NA; NA]	76/188 (40,4%)	NA [11,76; NA]	0,80 [0,53; 1,22] p=0,3063	0,87 [0,67; 1,13] p=0,3068	-5,10% [-14,90%; 4,70%] p=0,3050	0,71 [0,50; 1,00] p=0,0481
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,3487								
>60 ml/min	58/200 (29,0%)	NA [NA; NA]	64/210 (30,5%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,61; 1,42] p=0,7441	0,95 [0,71; 1,28] p=0,7439	-1,50% [-10,30%; 7,40%] p=0,7437	0,80 [0,55; 1,16] p=0,2420
≤60 ml/min	54/146 (37,0%)	NA [62,46; NA]	67/144 (46,5%)	11,76 [5,39; NA]	0,68 [0,42; 1,08] p=0,1000	0,80 [0,60; 1,05] p=0,1016	-9,50% [-20,80%; 1,80%] p=0,0979	0,58 [0,40; 0,85] p=0,0054
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,3605								
normal	97/301 (32,2%)	NA [NA; NA]	116/303 (38,3%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,55; 1,07] p=0,1195	0,84 [0,68; 1,05] p=0,1205	-6,10% [-13,70%; 1,50%] p=0,1184	0,65 [0,49; 0,87] p=0,0035

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	15/45 (33,3%)	NA [62,46; NA]	15/51 (29,4%)	NA [7,59; NA]	1,20 [0,51; 2,85] p=0,6807	1,13 [0,63; 2,05] p=0,6790	3,90% [-14,70%; 22,50%] p=0,6795	1,05 [0,51; 2,19] p=0,8898
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1887								
I	14/68 (20,6%)	NA [NA; NA]	19/67 (28,4%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,30; 1,45] p=0,2954	0,73 [0,40; 1,33] p=0,2974	-7,80% [-22,20%; 6,70%] p=0,2920	0,51 [0,24; 1,07] p=0,0765
II	50/139 (36,0%)	NA [70,21; NA]	53/160 (33,1%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,70; 1,83] p=0,6061	1,09 [0,79; 1,48] p=0,6052	2,80% [-8,00%; 13,70%] p=0,6058	0,89 [0,59; 1,34] p=0,5861
III	48/139 (34,5%)	NA [62,46; NA]	59/127 (46,5%)	7,66 [5,22; NA]	0,61 [0,37; 1,00] p=0,0480	0,74 [0,55; 1,00] p=0,0490	-11,90% [-23,70%; -0,20%] p=0,0464	0,59 [0,40; 0,88] p=0,0089
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7894								
IgG	67/204 (32,8%)	NA [NA; NA]	83/217 (38,2%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,53; 1,18] p=0,2476	0,86 [0,66; 1,11] p=0,2489	-5,40% [-14,50%; 3,70%] p=0,2458	0,63 [0,44; 0,89] p=0,0080
nicht-IgG	22/81 (27,2%)	NA [NA; NA]	30/83 (36,1%)	NA [9,76; NA]	0,66 [0,34; 1,28] p=0,2178	0,75 [0,48; 1,19] p=0,2205	-9,00% [-23,10%; 5,20%] p=0,2138	0,68 [0,39; 1,19] p=0,1800
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Zytopenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,4772								
Hochrisiko	16/53 (30,2%)	NA [NA; NA]	15/44 (34,1%)	NA [9,76; NA]	0,84 [0,35; 1,97] p=0,6831	0,89 [0,50; 1,58] p=0,6812	-3,90% [-22,60%; 14,80%] p=0,6822	0,76 [0,37; 1,55] p=0,4438
Standardrisiko	81/258 (31,4%)	NA [NA; NA]	104/256 (40,6%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,47; 0,96] p=0,0294	0,77 [0,61; 0,98] p=0,0304	-9,20% [-17,50%; -1,00%] p=0,0286	0,56 [0,41; 0,77] p=0,0003
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3769								
0	24/78 (30,8%)	NA [NA; NA]	39/98 (39,8%)	NA [7,13; NA]	0,67 [0,36; 1,26] p=0,2160	0,77 [0,51; 1,17] p=0,2215	-9,00% [-23,10%; 5,10%] p=0,2096	0,59 [0,34; 1,02] p=0,0581

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
1-2	88/268 (32,8%)	NA [NA; NA]	92/256 (35,9%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,61; 1,25] p=0,4553	0,91 [0,72; 1,16] p=0,4550	-3,10% [-11,20%; 5,00%] p=0,4548	0,74 [0,55; 1,00] p=0,0542
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,9203								
EMA-Population	88/271 (32,5%)	NA [NA; NA]	100/269 (37,2%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,57; 1,16] p=0,2519	0,87 [0,69; 1,10] p=0,2523	-4,70% [-12,70%; 3,30%] p=0,2509	0,69 [0,51; 0,94] p=0,0170
Nicht EMA-Population	24/75 (32,0%)	NA [NA; NA]	31/85 (36,5%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,42; 1,58] p=0,5537	0,88 [0,57; 1,35] p=0,5540	-4,50% [-19,20%; 10,20%] p=0,5512	0,71 [0,41; 1,25] p=0,2343
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4809								
Europa	92/286 (32,2%)	NA [NA; NA]	106/293 (36,2%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,59; 1,18] p=0,3096	0,89 [0,71; 1,12] p=0,3101	-4,00% [-11,70%; 3,70%] p=0,3086	0,74 [0,55; 0,99] p=0,0406
andere	20/60 (33,3%)	NA [45,54; NA]	25/61 (41,0%)	NA [5,52; NA]	0,72 [0,34; 1,51] p=0,3860	0,81 [0,51; 1,30] p=0,3866	-7,70% [-24,80%; 9,50%] p=0,3823	0,54 [0,29; 1,02] p=0,0569
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,9896								
weiß	96/293 (32,8%)	NA [NA; NA]	114/302 (37,7%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,57; 1,13] p=0,2038	0,87 [0,70; 1,08] p=0,2047	-5,00% [-12,70%; 2,70%] p=0,2026	0,70 [0,53; 0,94] p=0,0156
andere	16/53 (30,2%)	NA [45,54; NA]	17/52 (32,7%)	NA [7,59; NA]	0,89 [0,39; 2,03] p=0,7833	0,92 [0,53; 1,63] p=0,7824	-2,50% [-20,30%; 15,30%] p=0,7823	0,68 [0,33; 1,41] p=0,2976
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	39/346 (11,3%)	NA [NA; NA]	36/354 (10,2%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,70; 1,87] p=0,5936	1,12 [0,74; 1,71] p=0,5921	1,20% [-3,30%; 5,70%] p=0,5915	1,07 [0,67; 1,70] p=0,7718
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,8977								
<65 Jahre	6/36 (16,7%)	NA [NA; NA]	5/24 (20,8%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,20; 2,84] p=0,6853	0,80 [0,28; 2,33] p=0,6823	-4,20% [-24,50%; 16,10%] p=0,6875	0,83 [0,25; 2,71] p=0,7522

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
65-<75 Jahre	18/208 (8,7%)	NA [NA; NA]	17/224 (7,6%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,58; 2,30] p=0,6857	1,14 [0,60; 2,15] p=0,6856	1,10% [-4,10%; 6,20%] p=0,6859	1,01 [0,51; 2,00] p=0,9816
≥75 Jahre	15/102 (14,7%)	NA [NA; NA]	14/106 (13,2%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,52; 2,48] p=0,7557	1,11 [0,57; 2,19] p=0,7553	1,50% [-7,90%; 10,90%] p=0,7553	1,03 [0,49; 2,17] p=0,9338
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4833								
männlich	19/159 (11,9%)	NA [NA; NA]	15/166 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,67; 2,79] p=0,3917	1,32 [0,70; 2,51] p=0,3929	2,90% [-3,80%; 9,60%] p=0,3917	1,16 [0,58; 2,33] p=0,6720
weiblich	20/187 (10,7%)	NA [NA; NA]	21/188 (11,2%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,50; 1,82] p=0,8830	0,96 [0,54; 1,71] p=0,8828	-0,50% [-6,80%; 5,80%] p=0,8828	0,90 [0,48; 1,68] p=0,7439
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,8371								
>60 ml/min	22/200 (11,0%)	NA [NA; NA]	20/210 (9,5%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,62; 2,23] p=0,6226	1,16 [0,65; 2,05] p=0,6225	1,50% [-4,40%; 7,40%] p=0,6226	1,04 [0,56; 1,93] p=0,9041
≤60 ml/min	17/146 (11,6%)	NA [NA; NA]	16/144 (11,1%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,51; 2,18] p=0,8866	1,05 [0,55; 1,99] p=0,8864	0,50% [-6,80%; 7,80%] p=0,8864	0,98 [0,49; 1,98] p=0,9636
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,1352								
normal	33/301 (11,0%)	NA [NA; NA]	34/303 (11,2%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,59; 1,62] p=0,9198	0,98 [0,62; 1,53] p=0,9197	-0,30% [-5,30%; 4,80%] p=0,9197	0,88 [0,54; 1,43] p=0,5995
beeinträchtigt	6/45 (13,3%)	NA [NA; NA]	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	3,77 [0,72; 19,72] p=0,0977	3,40 [0,72; 16,01] p=0,1216	9,40% [-1,90%; 20,70%] p=0,1017	3,40 [0,68; 16,89] p=0,1352
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8579								
I	11/68 (16,2%)	NA [NA; NA]	9/67 (13,4%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,48; 3,23] p=0,6549	1,20 [0,53; 2,72] p=0,6544	2,70% [-9,20%; 14,70%] p=0,6532	1,09 [0,44; 2,69] p=0,8491

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
II	12/139 (8,6%)	NA [NA; NA]	15/160 (9,4%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,41; 2,02] p=0,8236	0,92 [0,45; 1,90] p=0,8235	-0,70% [-7,20%; 5,80%] p=0,8229	0,85 [0,39; 1,85] p=0,6812
III	16/139 (11,5%)	NA [NA; NA]	12/127 (9,4%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,57; 2,75] p=0,5848	1,22 [0,60; 2,48] p=0,5851	2,10% [-5,30%; 9,40%] p=0,5824	1,12 [0,52; 2,40] p=0,7758
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,8310								
IgG	26/204 (12,7%)	NA [NA; NA]	23/217 (10,6%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,68; 2,24] p=0,4931	1,20 [0,71; 2,04] p=0,4933	2,10% [-4,00%; 8,30%] p=0,4934	1,09 [0,61; 1,93] p=0,7773
nicht-IgG	7/81 (8,6%)	NA [NA; NA]	7/83 (8,4%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,34; 3,07] p=0,9621	1,02 [0,38; 2,79] p=0,9619	0,20% [-8,30%; 8,80%] p=0,9619	1,06 [0,37; 3,03] p=0,9165
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,1986								
Hochrisiko	10/53 (18,9%)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	2,33 [0,68; 8,01] p=0,1748	2,08 [0,70; 6,16] p=0,1886	9,80% [-3,80%; 23,30%] p=0,1567	2,18 [0,68; 6,97] p=0,1899
Standardrisiko	28/258 (10,9%)	NA [NA; NA]	27/256 (10,5%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,59; 1,81] p=0,9108	1,03 [0,62; 1,70] p=0,9107	0,30% [-5,00%; 5,70%] p=0,9107	0,90 [0,52; 1,55] p=0,7043
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1401								
0	11/78 (14,1%)	NA [NA; NA]	7/98 (7,1%)	NA [NA; NA]	2,13 [0,79; 5,79] p=0,1312	1,97 [0,80; 4,86] p=0,1384	7,00% [-2,30%; 16,20%] p=0,1405	1,86 [0,71; 4,91] p=0,2087
1-2	28/268 (10,4%)	NA [NA; NA]	29/256 (11,3%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,53; 1,58] p=0,7465	0,92 [0,56; 1,51] p=0,7464	-0,90% [-6,20%; 4,50%] p=0,7465	0,83 [0,49; 1,41] p=0,4932
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,3446								
EMA-Population	31/271 (11,4%)	NA [NA; NA]	31/269 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,58; 1,68] p=0,9753	0,99 [0,62; 1,59] p=0,9753	-0,10% [-5,50%; 5,30%] p=0,9753	0,91 [0,55; 1,52] p=0,7261

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA-Population	8/75 (10,7%)	NA [NA; NA]	5/85 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,91 [0,60; 6,12] p=0,2705	1,81 [0,62; 5,30] p=0,2771	4,80% [-3,80%; 13,40%] p=0,2751	1,62 [0,51; 5,13] p=0,4117
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4913								
Europa	20/286 (7,0%)	NA [NA; NA]	21/293 (7,2%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,52; 1,84] p=0,9349	0,98 [0,54; 1,76] p=0,9349	-0,20% [-4,40%; 4,00%] p=0,9349	0,85 [0,46; 1,60] p=0,6223
andere	19/60 (31,7%)	NA [NA; NA]	15/61 (24,6%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,64; 3,15] p=0,3885	1,29 [0,72; 2,29] p=0,3891	7,10% [-8,90%; 23,10%] p=0,3854	1,31 [0,65; 2,62] p=0,4495
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,6115								
weiß	23/293 (7,8%)	NA [NA; NA]	23/302 (7,6%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,57; 1,89] p=0,9150	1,03 [0,59; 1,80] p=0,9149	0,20% [-4,10%; 4,50%] p=0,9150	0,87 [0,47; 1,58] p=0,6399
andere	16/53 (30,2%)	NA [NA; NA]	13/52 (25,0%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,55; 3,06] p=0,5540	1,21 [0,65; 2,25] p=0,5535	5,20% [-11,90%; 22,30%] p=0,5512	1,31 [0,63; 2,75] p=0,4733
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	176/346 (50,9%)	9,27 [4,93; NA]	188/354 (53,1%)	6,24 [3,35; 10,48]	0,92 [0,68; 1,23] p=0,5640	0,96 [0,83; 1,11] p=0,5637	-2,20% [-9,60%; 5,20%] p=0,5633	0,91 [0,74; 1,13] p=0,3879
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,2105								
<65 Jahre	11/36 (30,6%)	NA [40,97; NA]	13/24 (54,2%)	4,50 [0,95; NA]	0,37 [0,13; 1,09] p=0,0697	0,56 [0,30; 1,04] p=0,0680	-23,60% [-48,60%; 1,40%] p=0,0639	0,51 [0,22; 1,17] p=0,1114
65-<75 Jahre	101/208 (48,6%)	NA [6,24; NA]	116/224 (51,8%)	8,31 [3,52; NA]	0,88 [0,60; 1,28] p=0,5030	0,94 [0,78; 1,13] p=0,5034	-3,20% [-12,70%; 6,20%] p=0,5023	0,87 [0,66; 1,14] p=0,3206
≥75 Jahre	64/102 (62,7%)	2,10 [1,02; 7,66]	59/106 (55,7%)	5,06 [1,97; NA]	1,34 [0,77; 2,34] p=0,2999	1,13 [0,90; 1,41] p=0,2995	7,10% [-6,20%; 20,40%] p=0,2973	1,13 [0,78; 1,62] p=0,5211
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7540								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
männlich	72/159 (45,3%)	NA [5,65; NA]	75/166 (45,2%)	NA [5,06; NA]	1,00 [0,65; 1,55] p=0,9852	1,00 [0,79; 1,27] p=0,9852	0,10% [-10,70%; 10,90%] p=0,9852	0,94 [0,67; 1,30] p=0,6941
weiblich	104/187 (55,6%)	7,62 [2,14; 40,97]	113/188 (60,1%)	3,02 [1,15; 6,34]	0,83 [0,55; 1,25] p=0,3791	0,93 [0,78; 1,10] p=0,3791	-4,50% [-14,50%; 5,50%] p=0,3780	0,88 [0,67; 1,15] p=0,3437
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,0904								
>60 ml/min	88/200 (44,0%)	NA [9,00; NA]	109/210 (51,9%)	7,62 [3,35; NA]	0,73 [0,49; 1,07] p=0,1097	0,85 [0,69; 1,04] p=0,1115	-7,90% [-17,50%; 1,70%] p=0,1081	0,77 [0,58; 1,02] p=0,0702
≤60 ml/min	88/146 (60,3%)	2,30 [1,15; 8,57]	79/144 (54,9%)	6,24 [2,10; 10,48]	1,25 [0,78; 1,99] p=0,3519	1,10 [0,90; 1,34] p=0,3522	5,40% [-5,90%; 16,80%] p=0,3504	1,10 [0,81; 1,51] p=0,5293
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,4993								
normal	155/301 (51,5%)	9,27 [4,86; NA]	159/303 (52,5%)	6,24 [3,52; NA]	0,96 [0,70; 1,32] p=0,8096	0,98 [0,84; 1,14] p=0,8095	-1,00% [-8,90%; 7,00%] p=0,8095	0,93 [0,74; 1,16] p=0,5150
beeinträchtigt	21/45 (46,7%)	NA [0,72; NA]	29/51 (56,9%)	6,90 [0,95; NA]	0,66 [0,30; 1,49] p=0,3209	0,82 [0,55; 1,22] p=0,3248	-10,20% [-30,10%; 9,70%] p=0,3160	0,76 [0,43; 1,35] p=0,3510
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8274								
I	29/68 (42,6%)	NA [10,38; NA]	32/67 (47,8%)	NA [2,10; NA]	0,81 [0,41; 1,60] p=0,5520	0,89 [0,61; 1,30] p=0,5511	-5,10% [-21,90%; 11,70%] p=0,5500	0,76 [0,46; 1,28] p=0,3055
II	76/139 (54,7%)	6,44 [2,10; NA]	90/160 (56,3%)	3,71 [2,10; 10,32]	0,94 [0,59; 1,48] p=0,7851	0,97 [0,79; 1,19] p=0,7850	-1,60% [-12,90%; 9,70%] p=0,7848	0,92 [0,68; 1,26] p=0,6061
III	71/139 (51,1%)	7,62 [2,14; NA]	66/127 (52,0%)	6,24 [2,10; NA]	0,96 [0,60; 1,56] p=0,8850	0,98 [0,78; 1,24] p=0,8847	-0,90% [-12,90%; 11,10%] p=0,8847	0,97 [0,69; 1,37] p=0,8746
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,5172								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
IgG	97/204 (47,5%)	40,97 [5,55; NA]	114/217 (52,5%)	6,24 [2,17; NA]	0,82 [0,56; 1,20] p=0,3071	0,91 [0,75; 1,10] p=0,3081	-5,00% [-14,50%; 4,60%] p=0,3060	0,81 [0,61; 1,07] p=0,1387
nicht-IgG	44/81 (54,3%)	7,66 [1,05; NA]	46/83 (55,4%)	4,86 [1,97; NA]	0,96 [0,52; 1,77] p=0,8877	0,98 [0,74; 1,29] p=0,8874	-1,10% [-16,30%; 14,10%] p=0,8874	0,98 [0,64; 1,50] p=0,9287
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,0426								
Hochrisiko	31/53 (58,5%)	2,10 [0,72; NA]	21/44 (47,7%)	9,00 [3,71; NA]	1,54 [0,69; 3,45] p=0,2924	1,23 [0,83; 1,80] p=0,2986	10,80% [-9,10%; 30,60%] p=0,2877	1,48 [0,84; 2,60] p=0,1731
Standardrisiko	123/258 (47,7%)	NA [7,66; NA]	142/256 (55,5%)	5,06 [2,10; 9,07]	0,73 [0,52; 1,03] p=0,0774	0,86 [0,73; 1,02] p=0,0782	-7,80% [-16,40%; 0,80%] p=0,0762	0,76 [0,59; 0,97] p=0,0297
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2136								
0	51/78 (65,4%)	2,07 [0,69; 8,57]	58/98 (59,2%)	2,33 [0,95; 10,32]	1,30 [0,70; 2,41] p=0,4013	1,10 [0,88; 1,39] p=0,3967	6,20% [-8,20%; 20,60%] p=0,3973	1,14 [0,77; 1,68] p=0,5082
1-2	125/268 (46,6%)	NA [7,62; NA]	130/256 (50,8%)	7,59 [3,52; NA]	0,85 [0,60; 1,19] p=0,3438	0,92 [0,77; 1,09] p=0,3434	-4,10% [-12,70%; 4,40%] p=0,3429	0,85 [0,66; 1,09] p=0,2036
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,1952								
EMA-Population	142/271 (52,4%)	8,28 [3,52; NA]	138/269 (51,3%)	8,31 [4,14; NA]	1,04 [0,75; 1,47] p=0,7988	1,02 [0,87; 1,20] p=0,7986	1,10% [-7,30%; 9,50%] p=0,7986	0,97 [0,76; 1,23] p=0,8097
Nicht EMA-Population	34/75 (45,3%)	NA [4,76; NA]	50/85 (58,8%)	3,52 [2,10; 10,55]	0,58 [0,31; 1,09] p=0,0892	0,77 [0,57; 1,05] p=0,0948	-13,50% [-28,90%; 1,90%] p=0,0855	0,71 [0,46; 1,10] p=0,1287
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8660								
Europa	139/286 (48,6%)	22,57 [7,62; NA]	152/293 (51,9%)	7,62 [3,71; NA]	0,88 [0,63; 1,22] p=0,4310	0,94 [0,80; 1,10] p=0,4311	-3,30% [-11,40%; 4,90%] p=0,4303	0,90 [0,71; 1,13] p=0,3627

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	37/60 (61,7%)	1,97 [0,72; 7,66]	36/61 (59,0%)	0,95 [0,49; NA]	1,12 [0,54; 2,31] p=0,7667	1,04 [0,78; 1,40] p=0,7658	2,70% [-14,80%; 20,10%] p=0,7656	0,89 [0,56; 1,43] p=0,6281
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,9208								
weiß	145/293 (49,5%)	11,63 [6,44; NA]	160/302 (53,0%)	6,34 [3,52; 11,76]	0,87 [0,63; 1,20] p=0,3946	0,93 [0,80; 1,09] p=0,3949	-3,50% [-11,50%; 4,50%] p=0,3939	0,89 [0,70; 1,12] p=0,3057
andere	31/53 (58,5%)	2,10 [0,72; NA]	28/52 (53,8%)	2,79 [0,49; NA]	1,21 [0,56; 2,61] p=0,6332	1,09 [0,77; 1,52] p=0,6322	4,60% [-14,30%; 23,60%] p=0,6312	0,95 [0,56; 1,61] p=0,8545
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	173/346 (50,0%)	19,84 [4,99; NA]	190/354 (53,7%)	7,66 [2,10; 11,20]	0,87 [0,64; 1,17] p=0,3468	0,93 [0,81; 1,08] p=0,3489	-3,50% [-10,90%; 3,80%] p=0,3482	0,87 [0,70; 1,08] p=0,2112
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,2133								
<65 Jahre	8/36 (22,2%)	NA [NA; NA]	8/24 (33,3%)	NA [7,00; NA]	0,57 [0,18; 1,82] p=0,3444	0,67 [0,29; 1,53] p=0,3400	-11,10% [-34,40%; 12,10%] p=0,3487	0,58 [0,21; 1,62] p=0,3017
65-<75 Jahre	98/208 (47,1%)	NA [4,99; NA]	119/224 (53,1%)	9,00 [1,22; NA]	0,79 [0,54; 1,15] p=0,2125	0,89 [0,73; 1,07] p=0,2141	-6,00% [-15,40%; 3,40%] p=0,2111	0,78 [0,59; 1,03] p=0,0767
≥75 Jahre	67/102 (65,7%)	0,95 [0,49; 6,37]	63/106 (59,4%)	1,20 [0,53; 7,66]	1,31 [0,74; 2,29] p=0,3530	1,10 [0,90; 1,36] p=0,3522	6,30% [-6,90%; 19,40%] p=0,3505	1,14 [0,79; 1,63] p=0,4832
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8766								
männlich	75/159 (47,2%)	NA [2,79; NA]	86/166 (51,8%)	9,00 [1,18; NA]	0,83 [0,54; 1,28] p=0,4040	0,91 [0,73; 1,14] p=0,4044	-4,60% [-15,50%; 6,20%] p=0,4027	0,84 [0,61; 1,15] p=0,2774
weiblich	98/187 (52,4%)	10,45 [2,76; NA]	104/188 (55,3%)	6,70 [1,18; 11,99]	0,89 [0,59; 1,33] p=0,5721	0,95 [0,79; 1,14] p=0,5718	-2,90% [-13,00%; 7,20%] p=0,5714	0,86 [0,65; 1,15] p=0,3201
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,6816								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
>60 ml/min	92/200 (46,0%)	NA [5,65; NA]	107/210 (51,0%)	9,69 [3,48; NA]	0,82 [0,56; 1,21] p=0,3165	0,90 [0,74; 1,10] p=0,3173	-5,00% [-14,60%; 4,70%] p=0,3153	0,82 [0,61; 1,09] p=0,1795
≤60 ml/min	81/146 (55,5%)	6,37 [1,18; NA]	83/144 (57,6%)	4,14 [0,92; 10,61]	0,92 [0,58; 1,46] p=0,7112	0,96 [0,79; 1,18] p=0,7107	-2,20% [-13,60%; 9,20%] p=0,7106	0,88 [0,64; 1,22] p=0,4427
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,0745								
normal	152/301 (50,5%)	12,91 [4,86; NA]	157/303 (51,8%)	9,00 [4,14; NA]	0,95 [0,69; 1,30] p=0,7464	0,97 [0,83; 1,14] p=0,7462	-1,30% [-9,30%; 6,70%] p=0,7461	0,92 [0,73; 1,16] p=0,4716
beeinträchtigt	21/45 (46,7%)	NA [0,95; NA]	33/51 (64,7%)	0,72 [0,49; 9,00]	0,48 [0,21; 1,08] p=0,0769	0,72 [0,50; 1,05] p=0,0854	-18,00% [-37,60%; 1,60%] p=0,0714	0,55 [0,31; 0,96] p=0,0360
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0713								
I	24/68 (35,3%)	NA [39,13; NA]	36/67 (53,7%)	9,00 [1,18; NA]	0,47 [0,23; 0,94] p=0,0318	0,66 [0,44; 0,97] p=0,0352	-18,40% [-34,90%; -2,00%] p=0,0283	0,51 [0,29; 0,87] p=0,0138
II	83/139 (59,7%)	4,83 [1,18; 12,22]	85/160 (53,1%)	6,47 [1,15; NA]	1,31 [0,83; 2,07] p=0,2530	1,12 [0,92; 1,37] p=0,2510	6,60% [-4,60%; 17,80%] p=0,2506	1,09 [0,80; 1,50] p=0,5748
III	66/139 (47,5%)	NA [1,18; NA]	69/127 (54,3%)	7,66 [0,95; NA]	0,76 [0,47; 1,23] p=0,2653	0,87 [0,69; 1,11] p=0,2644	-6,80% [-18,80%; 5,10%] p=0,2632	0,81 [0,57; 1,15] p=0,2438
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,1184								
IgG	99/204 (48,5%)	39,13 [5,55; NA]	116/217 (53,5%)	7,66 [1,18; NA]	0,82 [0,56; 1,20] p=0,3128	0,91 [0,75; 1,10] p=0,3137	-4,90% [-14,50%; 4,60%] p=0,3116	0,80 [0,60; 1,06] p=0,1150
nicht-IgG	49/81 (60,5%)	2,04 [0,76; 12,91]	45/83 (54,2%)	7,59 [3,48; NA]	1,29 [0,69; 2,40] p=0,4179	1,12 [0,86; 1,45] p=0,4172	6,30% [-8,80%; 21,40%] p=0,4154	1,22 [0,81; 1,84] p=0,3484
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,6531								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Hochrisiko	25/53 (47,2%)	NA [1,15; NA]	22/44 (50,0%)	11,99 [1,05; NA]	0,89 [0,40; 1,99] p=0,7824	0,94 [0,63; 1,42] p=0,7808	-2,80% [-22,80%; 17,10%] p=0,7812	0,94 [0,52; 1,68] p=0,8253
Standardrisiko	128/258 (49,6%)	28,98 [5,55; NA]	139/256 (54,3%)	7,59 [1,22; 11,20]	0,83 [0,59; 1,17] p=0,2883	0,91 [0,77; 1,08] p=0,2884	-4,70% [-13,30%; 3,90%] p=0,2873	0,80 [0,62; 1,02] p=0,0738
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,8991								
0	44/78 (56,4%)	7,66 [1,18; NA]	58/98 (59,2%)	3,68 [0,95; 9,07]	0,89 [0,49; 1,63] p=0,7120	0,95 [0,74; 1,23] p=0,7123	-2,80% [-17,50%; 11,90%] p=0,7113	0,86 [0,57; 1,30] p=0,4808
1-2	129/268 (48,1%)	NA [4,99; NA]	132/256 (51,6%)	9,69 [3,48; NA]	0,87 [0,62; 1,23] p=0,4332	0,93 [0,79; 1,11] p=0,4327	-3,40% [-12,00%; 5,10%] p=0,4324	0,86 [0,67; 1,10] p=0,2311
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,1315								
EMA-Population	142/271 (52,4%)	10,45 [2,04; NA]	143/269 (53,2%)	7,66 [2,10; 12,45]	0,97 [0,69; 1,36] p=0,8595	0,99 [0,84; 1,16] p=0,8594	-0,80% [-9,20%; 7,70%] p=0,8594	0,92 [0,72; 1,17] p=0,5010
Nicht EMA-Population	31/75 (41,3%)	NA [4,99; NA]	47/85 (55,3%)	6,47 [0,92; NA]	0,57 [0,30; 1,07] p=0,0788	0,75 [0,54; 1,04] p=0,0844	-14,00% [-29,30%; 1,40%] p=0,0748	0,64 [0,40; 1,02] p=0,0588
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4665								
Europa	134/286 (46,9%)	NA [10,38; NA]	154/293 (52,6%)	8,97 [4,86; NA]	0,80 [0,57; 1,10] p=0,1701	0,89 [0,76; 1,05] p=0,1709	-5,70% [-13,80%; 2,40%] p=0,1690	0,81 [0,64; 1,03] p=0,0819
andere	39/60 (65,0%)	1,10 [0,49; 7,66]	36/61 (59,0%)	1,18 [0,49; NA]	1,29 [0,62; 2,69] p=0,4996	1,10 [0,83; 1,46] p=0,4985	6,00% [-11,30%; 23,20%] p=0,4969	1,04 [0,65; 1,66] p=0,8653
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,4405								
weiß	141/293 (48,1%)	39,13 [6,37; NA]	162/302 (53,6%)	7,85 [3,48; 11,89]	0,80 [0,58; 1,11] p=0,1785	0,90 [0,77; 1,05] p=0,1794	-5,50% [-13,50%; 2,50%] p=0,1775	0,81 [0,64; 1,03] p=0,0807

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	32/53 (60,4%)	1,18 [0,49; NA]	28/52 (53,8%)	1,18 [0,49; NA]	1,31 [0,60; 2,83] p=0,5010	1,12 [0,80; 1,56] p=0,5004	6,50% [-12,40%; 25,40%] p=0,4981	1,07 [0,63; 1,80] p=0,8059
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	256/346 (74,0%)	0,49 [0,49; 0,72]	268/354 (75,7%)	0,72 [0,49; 0,95]	0,91 [0,65; 1,29] p=0,6009	0,98 [0,90; 1,06] p=0,6015	-1,70% [-8,10%; 4,70%] p=0,6011	0,98 [0,82; 1,17] p=0,8242
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,1117								
<65 Jahre	18/36 (50,0%)	40,97 [0,49; NA]	16/24 (66,7%)	1,17 [0,72; NA]	0,50 [0,17; 1,46] p=0,2056	0,75 [0,49; 1,16] p=0,1920	-16,70% [-41,60%; 8,30%] p=0,1904	0,73 [0,37; 1,48] p=0,3880
65-<75 Jahre	149/208 (71,6%)	0,72 [0,49; 1,05]	168/224 (75,0%)	0,72 [0,49; 0,95]	0,84 [0,55; 1,29] p=0,4296	0,95 [0,85; 1,07] p=0,4305	-3,40% [-11,70%; 5,00%] p=0,4294	0,87 [0,69; 1,09] p=0,2349
≥75 Jahre	89/102 (87,3%)	0,49 [0,46; 0,49]	84/106 (79,2%)	0,49 [0,49; 0,99]	1,79 [0,85; 3,79] p=0,1236	1,10 [0,97; 1,24] p=0,1232	8,00% [-2,10%; 18,10%] p=0,1192	1,31 [0,95; 1,79] p=0,0966
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3965								
männlich	116/159 (73,0%)	0,49 [0,49; 0,95]	118/166 (71,1%)	0,95 [0,49; 1,18]	1,10 [0,68; 1,78] p=0,7076	1,03 [0,90; 1,18] p=0,7070	1,90% [-7,90%; 11,60%] p=0,7070	1,04 [0,80; 1,36] p=0,7466
weiblich	140/187 (74,9%)	0,49 [0,49; 0,95]	150/188 (79,8%)	0,72 [0,49; 0,95]	0,76 [0,46; 1,23] p=0,2557	0,94 [0,84; 1,05] p=0,2561	-4,90% [-13,40%; 3,50%] p=0,2544	0,87 [0,68; 1,11] p=0,2578
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,7240								
>60 ml/min	141/200 (70,5%)	0,72 [0,49; 1,18]	152/210 (72,4%)	0,95 [0,69; 1,15]	0,91 [0,59; 1,40] p=0,6737	0,97 [0,86; 1,10] p=0,6737	-1,90% [-10,60%; 6,90%] p=0,6734	0,92 [0,72; 1,17] p=0,4757
≤60 ml/min	115/146 (78,8%)	0,49 [0,49; 0,53]	116/144 (80,6%)	0,49 [0,49; 0,92]	0,90 [0,51; 1,59] p=0,7057	0,98 [0,87; 1,10] p=0,7052	-1,80% [-11,10%; 7,50%] p=0,7051	0,99 [0,75; 1,30] p=0,9319
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,7570								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
normal	223/301 (74,1%)	0,53 [0,49; 0,89]	228/303 (75,2%)	0,85 [0,56; 0,95]	0,94 [0,65; 1,36] p=0,7431	0,98 [0,90; 1,08] p=0,7429	-1,20% [-8,10%; 5,80%] p=0,7428	0,96 [0,79; 1,16] p=0,6472
beeinträchtigt	33/45 (73,3%)	0,49 [0,46; 0,72]	40/51 (78,4%)	0,49 [0,39; 0,95]	0,76 [0,30; 1,93] p=0,5613	0,94 [0,74; 1,17] p=0,5626	-5,10% [-22,30%; 12,10%] p=0,5603	0,91 [0,56; 1,48] p=0,6914
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4386								
I	42/68 (61,8%)	4,21 [0,89; 11,63]	46/67 (68,7%)	1,05 [0,72; 4,86]	0,74 [0,36; 1,50] p=0,4024	0,90 [0,70; 1,15] p=0,4017	-6,90% [-22,90%; 9,10%] p=0,3992	0,76 [0,49; 1,17] p=0,2063
II	113/139 (81,3%)	0,49 [0,49; 0,72]	126/160 (78,8%)	0,61 [0,49; 0,95]	1,17 [0,66; 2,07] p=0,5843	1,03 [0,92; 1,16] p=0,5822	2,50% [-6,50%; 11,60%] p=0,5822	1,06 [0,81; 1,39] p=0,6470
III	101/139 (72,7%)	0,49 [0,49; 0,53]	96/127 (75,6%)	0,69 [0,49; 0,95]	0,86 [0,49; 1,49] p=0,5869	0,96 [0,83; 1,11] p=0,5855	-2,90% [-13,50%; 7,60%] p=0,5854	0,96 [0,71; 1,28] p=0,7636
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,1657								
IgG	147/204 (72,1%)	0,53 [0,49; 0,95]	163/217 (75,1%)	0,59 [0,49; 0,95]	0,85 [0,55; 1,32] p=0,4774	0,96 [0,85; 1,08] p=0,4780	-3,10% [-11,50%; 5,40%] p=0,4771	0,85 [0,67; 1,08] p=0,1807
nicht-IgG	63/81 (77,8%)	0,49 [0,49; 0,95]	63/83 (75,9%)	0,85 [0,69; 1,38]	1,11 [0,54; 2,30] p=0,7768	1,02 [0,87; 1,21] p=0,7760	1,90% [-11,00%; 14,80%] p=0,7760	1,21 [0,84; 1,74] p=0,3097
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,0033								
Hochrisiko	43/53 (81,1%)	0,49 [0,43; 0,72]	28/44 (63,6%)	1,18 [0,49; 9,00]	2,46 [0,98; 6,18] p=0,0540	1,27 [0,98; 1,65] p=0,0654	17,50% [-0,20%; 35,20%] p=0,0526	1,80 [1,10; 2,95] p=0,0202
Standardrisiko	183/258 (70,9%)	0,54 [0,49; 0,95]	203/256 (79,3%)	0,72 [0,49; 0,95]	0,64 [0,42; 0,95] p=0,0285	0,89 [0,81; 0,99] p=0,0290	-8,40% [-15,80%; -0,90%] p=0,0275	0,79 [0,64; 0,97] p=0,0248
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2006								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
0	66/78 (84,6%)	0,49 [0,46; 0,76]	75/98 (76,5%)	0,72 [0,49; 0,95]	1,69 [0,78; 3,65] p=0,1832	1,11 [0,96; 1,28] p=0,1741	8,10% [-3,50%; 19,70%] p=0,1719	1,19 [0,84; 1,68] p=0,3221
1-2	190/268 (70,9%)	0,53 [0,49; 0,95]	193/256 (75,4%)	0,79 [0,49; 0,95]	0,80 [0,54; 1,17] p=0,2466	0,94 [0,85; 1,04] p=0,2459	-4,50% [-12,10%; 3,10%] p=0,2449	0,89 [0,72; 1,10] p=0,2801
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,2706								
EMA-Population	205/271 (75,6%)	0,49 [0,49; 0,72]	204/269 (75,8%)	0,72 [0,49; 0,95]	0,99 [0,67; 1,47] p=0,9588	1,00 [0,91; 1,10] p=0,9588	-0,20% [-7,40%; 7,00%] p=0,9588	1,00 [0,81; 1,22] p=0,9764
Nicht EMA-Population	51/75 (68,0%)	0,72 [0,49; 2,14]	64/85 (75,3%)	0,72 [0,49; 1,15]	0,70 [0,35; 1,39] p=0,3073	0,90 [0,74; 1,10] p=0,3115	-7,30% [-21,30%; 6,70%] p=0,3066	0,80 [0,55; 1,18] p=0,2676
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4111								
Europa	203/286 (71,0%)	0,72 [0,49; 1,05]	220/293 (75,1%)	0,95 [0,72; 0,99]	0,81 [0,56; 1,17] p=0,2659	0,94 [0,86; 1,04] p=0,2665	-4,10% [-11,30%; 3,10%] p=0,2653	0,91 [0,75; 1,11] p=0,3603
andere	53/60 (88,3%)	0,46 [0,39; 0,49]	48/61 (78,7%)	0,46 [0,36; 0,49]	2,05 [0,76; 5,57] p=0,1550	1,12 [0,96; 1,32] p=0,1560	9,60% [-3,50%; 22,70%] p=0,1490	1,12 [0,74; 1,70] p=0,5912
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,2678								
weiß	211/293 (72,0%)	0,72 [0,49; 0,95]	229/302 (75,8%)	0,89 [0,59; 0,95]	0,82 [0,57; 1,18] p=0,2897	0,95 [0,86; 1,04] p=0,2903	-3,80% [-10,90%; 3,20%] p=0,2891	0,90 [0,74; 1,09] p=0,2914
andere	45/53 (84,9%)	0,46 [0,26; 0,49]	39/52 (75,0%)	0,46 [0,33; 0,62]	1,88 [0,70; 4,99] p=0,2067	1,13 [0,93; 1,37] p=0,2093	9,90% [-5,30%; 25,10%] p=0,2018	1,21 [0,77; 1,91] p=0,4031
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	66/346 (19,1%)	NA [NA; NA]	40/354 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,87 [1,22; 2,88] p=0,0037	1,69 [1,18; 2,42] p=0,0044	7,80% [2,50%; 13,00%] p=0,0037	1,14 [0,75; 1,75] p=0,5349
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,3542								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
<65 Jahre	2/36 (5,6%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,09; 4,94] p=0,6752	0,67 [0,10; 4,42] p=0,6742	-2,80% [-16,10%; 10,60%] p=0,6834	0,38 [0,03; 4,18] p=0,4285
65-<75 Jahre	31/208 (14,9%)	NA [NA; NA]	22/224 (9,8%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,90; 2,88] p=0,1081	1,52 [0,91; 2,53] p=0,1109	5,10% [-1,10%; 11,30%] p=0,1089	0,91 [0,50; 1,67] p=0,7556
≥75 Jahre	33/102 (32,4%)	NA [55,16; NA]	16/106 (15,1%)	NA [NA; NA]	2,69 [1,37; 5,28] p=0,0034	2,14 [1,26; 3,65] p=0,0049	17,30% [5,90%; 28,60%] p=0,0029	1,66 [0,89; 3,09] p=0,1109
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3910								
männlich	30/159 (18,9%)	NA [NA; NA]	15/166 (9,0%)	NA [NA; NA]	2,34 [1,21; 4,54] p=0,0104	2,09 [1,17; 3,73] p=0,0129	9,80% [2,30%; 17,30%] p=0,0100	1,47 [0,76; 2,83] p=0,2497
weiblich	36/187 (19,3%)	NA [NA; NA]	25/188 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,89; 2,71] p=0,1188	1,45 [0,91; 2,31] p=0,1216	6,00% [-1,50%; 13,40%] p=0,1172	0,96 [0,55; 1,66] p=0,8758
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,2981								
>60 ml/min	36/200 (18,0%)	NA [NA; NA]	19/210 (9,0%)	NA [NA; NA]	2,21 [1,22; 4,00] p=0,0079	1,99 [1,18; 3,35] p=0,0097	9,00% [2,40%; 15,50%] p=0,0077	1,50 [0,84; 2,69] p=0,1698
≤60 ml/min	30/146 (20,5%)	NA [NA; NA]	21/144 (14,6%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,82; 2,79] p=0,1830	1,41 [0,85; 2,34] p=0,1858	6,00% [-2,80%; 14,70%] p=0,1804	0,82 [0,44; 1,52] p=0,5279
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,8616								
normal	57/301 (18,9%)	NA [NA; NA]	35/303 (11,6%)	NA [NA; NA]	1,79 [1,14; 2,82] p=0,0116	1,64 [1,11; 2,42] p=0,0129	7,40% [1,70%; 13,10%] p=0,0112	1,17 [0,74; 1,82] p=0,5034
beeinträchtigt	9/45 (20,0%)	NA [55,16; NA]	5/51 (9,8%)	NA [NA; NA]	2,30 [0,71; 7,46] p=0,1600	2,04 [0,74; 5,64] p=0,1695	10,20% [-4,10%; 24,50%] p=0,1609	0,95 [0,28; 3,32] p=0,9424
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3279								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
I	11/68 (16,2%)	NA [NA; NA]	10/67 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,43; 2,79] p=0,8416	1,08 [0,49; 2,38] p=0,8411	1,30% [-11,00%; 13,50%] p=0,8410	0,83 [0,34; 2,05] p=0,6866
II	29/139 (20,9%)	NA [NA; NA]	20/160 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,99; 3,44] p=0,0517	1,67 [0,99; 2,81] p=0,0546	8,40% [-0,10%; 16,80%] p=0,0532	1,22 [0,66; 2,23] p=0,5262
III	26/139 (18,7%)	NA [NA; NA]	10/127 (7,9%)	NA [NA; NA]	2,69 [1,24; 5,84] p=0,0100	2,38 [1,19; 4,73] p=0,0138	10,80% [2,80%; 18,80%] p=0,0079	1,38 [0,63; 3,04] p=0,4199
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,8260								
IgG	39/204 (19,1%)	NA [NA; NA]	27/217 (12,4%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,98; 2,83] p=0,0601	1,54 [0,98; 2,41] p=0,0625	6,70% [-0,30%; 13,60%] p=0,0600	0,93 [0,54; 1,59] p=0,7798
nicht-IgG	16/81 (19,8%)	NA [NA; NA]	10/83 (12,0%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,76; 4,24] p=0,1781	1,64 [0,79; 3,40] p=0,1834	7,70% [-3,40%; 18,90%] p=0,1754	1,37 [0,61; 3,10] p=0,4435
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,5486								
Hochrisiko	12/53 (22,6%)	NA [65,12; NA]	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	2,28 [0,74; 7,08] p=0,1479	1,99 [0,76; 5,22] p=0,1609	11,30% [-3,40%; 25,90%] p=0,1316	1,42 [0,47; 4,24] p=0,5315
Standardrisiko	47/258 (18,2%)	NA [NA; NA]	29/256 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,74 [1,06; 2,87] p=0,0280	1,61 [1,05; 2,47] p=0,0301	6,90% [0,80%; 13,00%] p=0,0270	1,06 [0,64; 1,74] p=0,8243
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2325								
0	15/78 (19,2%)	NA [NA; NA]	15/98 (15,3%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,60; 2,89] p=0,4928	1,26 [0,66; 2,41] p=0,4919	3,90% [-7,40%; 15,20%] p=0,4954	0,83 [0,38; 1,82] p=0,6490
1-2	51/268 (19,0%)	NA [NA; NA]	25/256 (9,8%)	NA [NA; NA]	2,17 [1,30; 3,63] p=0,0026	1,95 [1,25; 3,05] p=0,0034	9,30% [3,30%; 15,20%] p=0,0022	1,32 [0,80; 2,20] p=0,2820
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,9285								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EMA-Population	57/271 (21,0%)	NA [NA; NA]	34/269 (12,6%)	NA [NA; NA]	1,84 [1,16; 2,93] p=0,0092	1,66 [1,13; 2,46] p=0,0104	8,40% [2,10%; 14,70%] p=0,0087	1,11 [0,70; 1,75] p=0,6553
Nicht EMA-Population	9/75 (12,0%)	NA [NA; NA]	6/85 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,61; 5,30] p=0,2861	1,70 [0,64; 4,55] p=0,2911	4,90% [-4,20%; 14,10%] p=0,2899	1,25 [0,42; 3,74] p=0,6856
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1198								
Europa	45/286 (15,7%)	NA [NA; NA]	33/293 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,91; 2,38] p=0,1154	1,40 [0,92; 2,12] p=0,1175	4,50% [-1,10%; 10,00%] p=0,1150	0,92 [0,56; 1,50] p=0,7404
andere	21/60 (35,0%)	NA [36,17; NA]	7/61 (11,5%)	NA [NA; NA]	4,15 [1,61; 10,73] p=0,0022	3,05 [1,40; 6,64] p=0,0049	23,50% [9,00%; 38,00%] p=0,0014	2,15 [0,88; 5,23] p=0,0918
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,1210								
weiß	51/293 (17,4%)	NA [NA; NA]	36/302 (11,9%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,98; 2,47] p=0,0585	1,46 [0,98; 2,17] p=0,0605	5,50% [-0,20%; 11,20%] p=0,0581	0,98 [0,62; 1,55] p=0,9239
andere	15/53 (28,3%)	NA [65,12; NA]	4/52 (7,7%)	NA [NA; NA]	4,74 [1,45; 15,45] p=0,0063	3,68 [1,31; 10,35] p=0,0136	20,60% [6,50%; 34,70%] p=0,0042	2,62 [0,83; 8,24] p=0,1002
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	54/346 (15,6%)	NA [NA; NA]	33/354 (9,3%)	NA [NA; NA]	1,82 [1,15; 2,90] p=0,0098	1,69 [1,13; 2,52] p=0,0110	6,40% [1,50%; 11,30%] p=0,0099	0,98 [0,60; 1,58] p=0,9232
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,7937								
<65 Jahre	2/36 (5,6%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,12; 15,81] p=0,8105	1,33 [0,13; 13,90] p=0,8099	1,40% [-9,60%; 12,30%] p=0,8037	0,81 [0,06; 10,60] p=0,8688
65-<75 Jahre	33/208 (15,9%)	NA [NA; NA]	18/224 (8,0%)	NA [NA; NA]	2,16 [1,17; 3,97] p=0,0118	1,97 [1,15; 3,40] p=0,0140	7,80% [1,70%; 13,90%] p=0,0120	1,09 [0,57; 2,08] p=0,7914

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥75 Jahre	19/102 (18,6%)	NA [NA; NA]	14/106 (13,2%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,71; 3,19] p=0,2860	1,41 [0,75; 2,66] p=0,2882	5,40% [-4,50%; 15,40%] p=0,2848	0,94 [0,45; 1,96] p=0,8596
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4703								
männlich	25/159 (15,7%)	NA [NA; NA]	13/166 (7,8%)	NA [NA; NA]	2,20 [1,08; 4,46] p=0,0271	2,01 [1,06; 3,79] p=0,0312	7,90% [0,90%; 14,90%] p=0,0267	1,20 [0,57; 2,49] p=0,6314
weiblich	29/187 (15,5%)	NA [NA; NA]	20/188 (10,6%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,84; 2,84] p=0,1624	1,46 [0,86; 2,48] p=0,1654	4,90% [-1,90%; 11,70%] p=0,1609	0,88 [0,47; 1,66] p=0,7001
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,8214								
>60 ml/min	28/200 (14,0%)	NA [NA; NA]	17/210 (8,1%)	NA [NA; NA]	1,85 [0,98; 3,49] p=0,0562	1,73 [0,98; 3,06] p=0,0599	5,90% [-0,20%; 12,00%] p=0,0562	1,06 [0,54; 2,05] p=0,8714
≤60 ml/min	26/146 (17,8%)	NA [NA; NA]	16/144 (11,1%)	NA [NA; NA]	1,73 [0,89; 3,39] p=0,1058	1,60 [0,90; 2,86] p=0,1101	6,70% [-1,40%; 14,80%] p=0,1031	0,95 [0,48; 1,88] p=0,8753
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,2678								
normal	43/301 (14,3%)	NA [NA; NA]	29/303 (9,6%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,95; 2,60] p=0,0740	1,49 [0,96; 2,33] p=0,0765	4,70% [-0,40%; 9,90%] p=0,0732	0,96 [0,58; 1,61] p=0,8890
beeinträchtigt	11/45 (24,4%)	NA [41,00; NA]	4/51 (7,8%)	NA [NA; NA]	3,80 [1,11; 12,96] p=0,0262	3,12 [1,07; 9,10] p=0,0376	16,60% [2,00%; 31,20%] p=0,0255	1,30 [0,35; 4,73] p=0,6942
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2663								
I	13/68 (19,1%)	NA [NA; NA]	3/67 (4,5%)	NA [NA; NA]	5,04 [1,37; 18,61] p=0,0088	4,27 [1,27; 14,31] p=0,0186	14,60% [4,10%; 25,20%] p=0,0067	2,23 [0,58; 8,61] p=0,2447
II	24/139 (17,3%)	NA [NA; NA]	18/160 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,85; 3,18] p=0,1360	1,53 [0,87; 2,71] p=0,1389	6,00% [-1,90%; 14,00%] p=0,1388	0,89 [0,44; 1,77] p=0,7310

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
III	17/139 (12,2%)	NA [NA; NA]	12/127 (9,4%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,61; 2,92] p=0,4681	1,29 [0,64; 2,60] p=0,4692	2,80% [-4,70%; 10,20%] p=0,4645	0,91 [0,41; 1,99] p=0,8045
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,3097								
IgG	29/204 (14,2%)	NA [NA; NA]	23/217 (10,6%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,78; 2,51] p=0,2603	1,34 [0,80; 2,24] p=0,2618	3,60% [-2,70%; 9,90%] p=0,2608	0,93 [0,52; 1,68] p=0,8213
nicht-IgG	17/81 (21,0%)	NA [NA; NA]	8/83 (9,6%)	NA [NA; NA]	2,49 [1,01; 6,15] p=0,0439	2,18 [1,00; 4,76] p=0,0513	11,30% [0,40%; 22,30%] p=0,0414	1,09 [0,42; 2,81] p=0,8642
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,9285								
Hochrisiko	8/53 (15,1%)	NA [NA; NA]	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,42; 4,59] p=0,5932	1,33 [0,47; 3,77] p=0,5938	3,70% [-9,70%; 17,20%] p=0,5866	1,05 [0,33; 3,33] p=0,9277
Standardrisiko	40/258 (15,5%)	NA [NA; NA]	24/256 (9,4%)	NA [NA; NA]	1,77 [1,03; 3,04] p=0,0355	1,65 [1,03; 2,66] p=0,0382	6,10% [0,40%; 11,80%] p=0,0344	0,91 [0,51; 1,60] p=0,7348
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1663								
0	13/78 (16,7%)	NA [NA; NA]	5/98 (5,1%)	NA [NA; NA]	3,72 [1,26; 10,94] p=0,0121	3,27 [1,22; 8,77] p=0,0188	11,60% [2,20%; 20,90%] p=0,0153	1,92 [0,63; 5,88] p=0,2515
1-2	41/268 (15,3%)	NA [NA; NA]	28/256 (10,9%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,88; 2,46] p=0,1404	1,40 [0,89; 2,19] p=0,1429	4,40% [-1,40%; 10,10%] p=0,1379	0,84 [0,49; 1,42] p=0,5080
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,8084								
EMA-Population	42/271 (15,5%)	NA [NA; NA]	26/269 (9,7%)	NA [NA; NA]	1,71 [1,02; 2,89] p=0,0413	1,60 [1,01; 2,54] p=0,0438	5,80% [0,30%; 11,40%] p=0,0402	1,06 [0,63; 1,79] p=0,8321
Nicht EMA-Population	12/75 (16,0%)	NA [NA; NA]	7/85 (8,2%)	NA [NA; NA]	2,12 [0,79; 5,71] p=0,1310	1,94 [0,81; 4,68] p=0,1386	7,80% [-2,40%; 17,90%] p=0,1337	0,75 [0,24; 2,38] p=0,6290
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5461								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Europa	35/286 (12,2%)	NA [NA; NA]	24/293 (8,2%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,90; 2,70] p=0,1079	1,49 [0,91; 2,45] p=0,1106	4,00% [-0,90%; 9,00%] p=0,1075	0,98 [0,56; 1,73] p=0,9494
andere	19/60 (31,7%)	NA [41,20; NA]	9/61 (14,8%)	NA [NA; NA]	2,68 [1,10; 6,54] p=0,0281	2,15 [1,06; 4,36] p=0,0346	16,90% [2,20%; 31,70%] p=0,0247	1,06 [0,43; 2,60] p=0,8992
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,1819								
weiß	37/293 (12,6%)	NA [NA; NA]	27/302 (8,9%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,87; 2,49] p=0,1470	1,41 [0,88; 2,26] p=0,1493	3,70% [-1,30%; 8,70%] p=0,1469	0,87 [0,50; 1,50] p=0,6120
andere	17/53 (32,1%)	NA [24,28; NA]	6/52 (11,5%)	NA [NA; NA]	3,62 [1,29; 10,12] p=0,0113	2,78 [1,19; 6,49] p=0,0182	20,50% [5,30%; 35,80%] p=0,0084	1,59 [0,58; 4,39] p=0,3670
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	113/346 (32,7%)	NA [NA; NA]	133/354 (37,6%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,59; 1,10] p=0,1692	0,87 [0,71; 1,06] p=0,1714	-5,00% [-12,00%; 2,10%] p=0,1693	0,74 [0,57; 0,96] p=0,0240
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,0596								
<65 Jahre	7/36 (19,4%)	NA [50,04; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	2,65 [0,50; 14,05] p=0,2416	2,33 [0,53; 10,29] p=0,2632	11,10% [-5,90%; 28,10%] p=0,2005	2,23 [0,45; 11,08] p=0,3271
65-<75 Jahre	75/208 (36,1%)	NA [NA; NA]	82/224 (36,6%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,66; 1,45] p=0,9057	0,98 [0,77; 1,26] p=0,9056	-0,50% [-9,60%; 8,50%] p=0,9056	0,86 [0,63; 1,19] p=0,3631
≥75 Jahre	31/102 (30,4%)	NA [NA; NA]	49/106 (46,2%)	11,47 [3,02; NA]	0,51 [0,29; 0,90] p=0,0192	0,66 [0,46; 0,94] p=0,0218	-15,80% [-28,90%; -2,80%] p=0,0172	0,51 [0,32; 0,81] p=0,0039
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0840								
männlich	45/159 (28,3%)	NA [NA; NA]	66/166 (39,8%)	NA [8,12; NA]	0,60 [0,38; 0,95] p=0,0297	0,71 [0,52; 0,97] p=0,0318	-11,50% [-21,70%; -1,20%] p=0,0280	0,57 [0,39; 0,84] p=0,0047

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
weiblich	68/187 (36,4%)	NA [NA; NA]	67/188 (35,6%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,68; 1,57] p=0,8838	1,02 [0,78; 1,34] p=0,8837	0,70% [-9,00%; 10,40%] p=0,8837	0,91 [0,65; 1,28] p=0,5878
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,9189								
>60 ml/min	65/200 (32,5%)	NA [NA; NA]	78/210 (37,1%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,54; 1,22] p=0,3247	0,88 [0,67; 1,14] p=0,3255	-4,60% [-13,90%; 4,60%] p=0,3232	0,74 [0,53; 1,04] p=0,0807
≤60 ml/min	48/146 (32,9%)	NA [NA; NA]	55/144 (38,2%)	NA [5,32; NA]	0,79 [0,49; 1,28] p=0,3449	0,86 [0,63; 1,18] p=0,3451	-5,30% [-16,30%; 5,70%] p=0,3434	0,73 [0,49; 1,09] p=0,1228
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,1760								
normal	100/301 (33,2%)	NA [NA; NA]	122/303 (40,3%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,53; 1,03] p=0,0729	0,82 [0,67; 1,02] p=0,0740	-7,00% [-14,70%; 0,60%] p=0,0719	0,69 [0,53; 0,90] p=0,0065
beeinträchtigt	13/45 (28,9%)	NA [10,61; NA]	11/51 (21,6%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,58; 3,74] p=0,4109	1,34 [0,67; 2,69] p=0,4104	7,30% [-10,10%; 24,70%] p=0,4096	1,28 [0,57; 2,88] p=0,5416
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0315								
I	19/68 (27,9%)	NA [NA; NA]	29/67 (43,3%)	NA [4,37; NA]	0,51 [0,25; 1,04] p=0,0636	0,65 [0,40; 1,03] p=0,0679	-15,30% [-31,30%; 0,60%] p=0,0594	0,52 [0,29; 0,93] p=0,0279
II	58/139 (41,7%)	NA [9,23; NA]	58/160 (36,3%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,79; 2,01] p=0,3332	1,15 [0,87; 1,53] p=0,3320	5,50% [-5,60%; 16,60%] p=0,3325	1,07 [0,74; 1,55] p=0,7164
III	36/139 (25,9%)	NA [NA; NA]	46/127 (36,2%)	NA [8,12; NA]	0,61 [0,36; 1,04] p=0,0692	0,71 [0,50; 1,03] p=0,0707	-10,30% [-21,40%; 0,80%] p=0,0681	0,57 [0,37; 0,89] p=0,0131
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,9466								
IgG	63/204 (30,9%)	NA [NA; NA]	80/217 (36,9%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,51; 1,15] p=0,1956	0,84 [0,64; 1,10] p=0,1972	-6,00% [-15,00%; 3,00%] p=0,1936	0,73 [0,53; 1,02] p=0,0686

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
nicht-IgG	32/81 (39,5%)	NA [9,79; NA]	37/83 (44,6%)	NA [3,55; NA]	0,81 [0,44; 1,51] p=0,5119	0,89 [0,62; 1,27] p=0,5117	-5,10% [-20,20%; 10,00%] p=0,5100	0,71 [0,44; 1,15] p=0,1641
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,7594								
Hochrisiko	19/53 (35,8%)	NA [8,31; NA]	18/44 (40,9%)	NA [2,83; NA]	0,81 [0,35; 1,84] p=0,6114	0,88 [0,53; 1,45] p=0,6089	-5,10% [-24,50%; 14,40%] p=0,6098	0,68 [0,35; 1,30] p=0,2430
Standardrisiko	83/258 (32,2%)	NA [NA; NA]	93/256 (36,3%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,58; 1,20] p=0,3211	0,89 [0,70; 1,13] p=0,3213	-4,20% [-12,40%; 4,00%] p=0,3202	0,75 [0,56; 1,01] p=0,0625
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7932								
0	31/78 (39,7%)	NA [9,07; NA]	45/98 (45,9%)	NA [3,71; NA]	0,78 [0,42; 1,42] p=0,4127	0,87 [0,61; 1,23] p=0,4155	-6,20% [-20,80%; 8,50%] p=0,4095	0,73 [0,46; 1,16] p=0,1833
1-2	82/268 (30,6%)	NA [NA; NA]	88/256 (34,4%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,58; 1,21] p=0,3563	0,89 [0,69; 1,14] p=0,3561	-3,80% [-11,80%; 4,20%] p=0,3557	0,76 [0,56; 1,03] p=0,0756
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,2060								
EMA-Population	83/271 (30,6%)	NA [NA; NA]	103/269 (38,3%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,50; 1,02] p=0,0612	0,80 [0,63; 1,01] p=0,0623	-7,70% [-15,70%; 0,30%] p=0,0602	0,67 [0,50; 0,89] p=0,0069
Nicht EMA-Population	30/75 (40,0%)	NA [9,23; NA]	30/85 (35,3%)	NA [12,71; NA]	1,22 [0,64; 2,32] p=0,5408	1,13 [0,76; 1,69] p=0,5393	4,70% [-10,30%; 19,70%] p=0,5396	1,03 [0,62; 1,71] p=0,9170
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9416								
Europa	89/286 (31,1%)	NA [NA; NA]	105/293 (35,8%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,57; 1,14] p=0,2296	0,87 [0,69; 1,09] p=0,2304	-4,70% [-12,40%; 3,00%] p=0,2285	0,75 [0,56; 1,00] p=0,0479
andere	24/60 (40,0%)	NA [8,31; NA]	28/61 (45,9%)	11,47 [3,75; NA]	0,79 [0,38; 1,62] p=0,5138	0,87 [0,58; 1,32] p=0,5133	-5,90% [-23,50%; 11,70%] p=0,5112	0,69 [0,40; 1,22] p=0,2041
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,5392								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
weiß	91/293 (31,1%)	NA [NA; NA]	111/302 (36,8%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,55; 1,09] p=0,1427	0,84 [0,67; 1,06] p=0,1438	-5,70% [-13,30%; 1,90%] p=0,1414	0,71 [0,54; 0,94] p=0,0187
andere	22/53 (41,5%)	NA [3,25; NA]	22/52 (42,3%)	12,71 [3,75; NA]	0,97 [0,45; 2,10] p=0,9343	0,98 [0,63; 1,54] p=0,9339	-0,80% [-19,70%; 18,10%] p=0,9339	0,87 [0,48; 1,59] p=0,6525
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	26/346 (7,5%)	NA [NA; NA]	23/354 (6,5%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,66; 2,09] p=0,5881	1,16 [0,67; 2,01] p=0,5901	1,00% [-2,80%; 4,90%] p=0,5892	1,04 [0,59; 1,82] p=0,9030
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome, Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,3097								
<65 Jahre	1/36 (2,8%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,03; 3,67] p=0,3375	0,33 [0,03; 3,48] p=0,3583	-5,60% [-17,80%; 6,70%] p=0,3757	0,36 [0,03; 3,97] p=0,4040
65-<75 Jahre	14/208 (6,7%)	NA [NA; NA]	15/224 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,47; 2,14] p=0,9886	1,00 [0,50; 2,03] p=0,9886	0,00% [-4,70%; 4,80%] p=0,9886	0,81 [0,39; 1,68] p=0,5679
≥75 Jahre	11/102 (10,8%)	NA [NA; NA]	6/106 (5,7%)	NA [NA; NA]	2,02 [0,72; 5,67] p=0,1785	1,91 [0,73; 4,96] p=0,1867	5,10% [-2,30%; 12,60%] p=0,1780	1,88 [0,69; 5,08] p=0,2137
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0433								
männlich	12/159 (7,5%)	NA [NA; NA]	17/166 (10,2%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,33; 1,55] p=0,3952	0,74 [0,36; 1,49] p=0,3970	-2,70% [-8,90%; 3,50%] p=0,3925	0,63 [0,30; 1,32] p=0,2191
weiblich	14/187 (7,5%)	NA [NA; NA]	6/188 (3,2%)	NA [NA; NA]	2,46 [0,92; 6,53] p=0,0646	2,35 [0,92; 5,97] p=0,0738	4,30% [-0,20%; 8,80%] p=0,0632	2,12 [0,81; 5,53] p=0,1235
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,2286								
>60 ml/min	13/200 (6,5%)	NA [NA; NA]	16/210 (7,6%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,40; 1,80] p=0,6590	0,85 [0,42; 1,73] p=0,6591	-1,10% [-6,10%; 3,80%] p=0,6580	0,78 [0,38; 1,62] p=0,5062

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≤60 ml/min	13/146 (8,9%)	NA [NA; NA]	7/144 (4,9%)	NA [NA; NA]	1,91 [0,74; 4,94] p=0,1750	1,83 [0,75; 4,46] p=0,1823	4,00% [-1,80%; 9,80%] p=0,1721	1,54 [0,61; 3,86] p=0,3598
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,5567								
normal	23/301 (7,6%)	NA [NA; NA]	19/303 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,66; 2,32] p=0,5083	1,22 [0,68; 2,19] p=0,5087	1,40% [-2,70%; 5,40%] p=0,5079	1,11 [0,60; 2,04] p=0,7364
beeinträchtigt	3/45 (6,7%)	NA [NA; NA]	4/51 (7,8%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,18; 3,97] p=0,8258	0,85 [0,20; 3,60] p=0,8252	-1,20% [-11,50%; 9,20%] p=0,8241	0,61 [0,14; 2,74] p=0,5188
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0243								
I	1/68 (1,5%)	NA [NA; NA]	9/67 (13,4%)	NA [NA; NA]	0,10 [0,01; 0,78] p=0,0082	0,11 [0,01; 0,84] p=0,0334	-12,00% [-20,60%; -3,30%] p=0,0067	0,10 [0,01; 0,76] p=0,0261
II	13/139 (9,4%)	NA [NA; NA]	10/160 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,66; 3,65] p=0,3161	1,50 [0,68; 3,31] p=0,3188	3,10% [-3,00%; 9,20%] p=0,3207	1,39 [0,61; 3,17] p=0,4346
III	12/139 (8,6%)	NA [NA; NA]	4/127 (3,1%)	NA [NA; NA]	2,91 [0,91; 9,25] p=0,0608	2,74 [0,91; 8,28] p=0,0739	5,50% [-0,10%; 11,10%] p=0,0537	2,28 [0,73; 7,10] p=0,1546
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,9210								
IgG	15/204 (7,4%)	NA [NA; NA]	14/217 (6,5%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,54; 2,45] p=0,7155	1,14 [0,56; 2,30] p=0,7153	0,90% [-3,90%; 5,80%] p=0,7156	1,00 [0,48; 2,08] p=0,9959
nicht-IgG	8/81 (9,9%)	NA [NA; NA]	7/83 (8,4%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,41; 3,45] p=0,7494	1,17 [0,45; 3,08] p=0,7489	1,40% [-7,40%; 10,30%] p=0,7487	1,06 [0,39; 2,94] p=0,9032
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,1239								
Hochrisiko	6/53 (11,3%)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	5,49 [0,64; 47,46] p=0,0881	4,98 [0,62; 39,83] p=0,1301	9,00% [-0,60%; 18,60%] p=0,0647	4,96 [0,60; 41,21] p=0,1383

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Standardrisiko	19/258 (7,4%)	NA [NA; NA]	18/256 (7,0%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,54; 2,05] p=0,8840	1,05 [0,56; 1,95] p=0,8839	0,30% [-4,10%; 4,80%] p=0,8838	0,89 [0,47; 1,70] p=0,7291
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0652								
0	3/78 (3,8%)	NA [NA; NA]	9/98 (9,2%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,10; 1,51] p=0,1641	0,42 [0,12; 1,50] p=0,1800	-5,30% [-12,50%; 1,80%] p=0,1426	0,34 [0,09; 1,28] p=0,1121
1-2	23/268 (8,6%)	NA [NA; NA]	14/256 (5,5%)	NA [NA; NA]	1,62 [0,82; 3,23] p=0,1647	1,57 [0,83; 2,98] p=0,1689	3,10% [-1,20%; 7,50%] p=0,1616	1,41 [0,72; 2,74] p=0,3134
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,4113								
EMA-Population	21/271 (7,7%)	NA [NA; NA]	16/269 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,68; 2,60] p=0,4079	1,30 [0,69; 2,44] p=0,4091	1,80% [-2,50%; 6,10%] p=0,4070	1,18 [0,62; 2,27] p=0,6109
Nicht EMA-Population	5/75 (6,7%)	NA [NA; NA]	7/85 (8,2%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,24; 2,62] p=0,7078	0,81 [0,27; 2,44] p=0,7078	-1,60% [-9,70%; 6,60%] p=0,7051	0,64 [0,20; 2,03] p=0,4483
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4378								
Europa	21/286 (7,3%)	NA [NA; NA]	17/293 (5,8%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,66; 2,49] p=0,4546	1,27 [0,68; 2,35] p=0,4554	1,50% [-2,50%; 5,60%] p=0,4546	1,15 [0,61; 2,18] p=0,6692
andere	5/60 (8,3%)	NA [NA; NA]	6/61 (9,8%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,24; 2,89] p=0,7746	0,85 [0,27; 2,63] p=0,7741	-1,50% [-11,70%; 8,70%] p=0,7735	0,66 [0,20; 2,17] p=0,4920
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,9154								
weiß	22/293 (7,5%)	NA [NA; NA]	20/302 (6,6%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,61; 2,15] p=0,6734	1,13 [0,63; 2,03] p=0,6734	0,90% [-3,20%; 5,00%] p=0,6734	1,01 [0,55; 1,86] p=0,9673
andere	4/53 (7,5%)	NA [NA; NA]	3/52 (5,8%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,28; 6,27] p=0,7163	1,31 [0,31; 5,56] p=0,7160	1,80% [-7,70%; 11,30%] p=0,7145	1,10 [0,25; 4,93] p=0,8998
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Gesamt								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Gesamt	31/346 (9,0%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,00% [6,00%; 12,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=NA								
<65 Jahre	5/36 (13,9%)	NA [55,36; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,90% [2,60%; 25,20%] p=0,0160	NA [NA; NA] NA
65-<75 Jahre	20/208 (9,6%)	NA [NA; NA]	0/224 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,60% [5,60%; 13,60%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
≥75 Jahre	6/102 (5,9%)	NA [83,81; NA]	0/106 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,90% [1,30%; 10,40%] p=0,0116	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=NA								
männlich	12/159 (7,5%)	NA [NA; NA]	0/166 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,50% [3,40%; 11,70%] p=0,0003	NA [NA; NA] NA
weiblich	19/187 (10,2%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,20% [5,80%; 14,50%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=NA								
>60 ml/min	21/200 (10,5%)	NA [NA; NA]	0/210 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,50% [6,30%; 14,70%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
≤60 ml/min	10/146 (6,8%)	NA [NA; NA]	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,80% [2,80%; 10,90%] p=0,0011	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=NA								
normal	27/301 (9,0%)	NA [NA; NA]	0/303 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,00% [5,70%; 12,20%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	4/45 (8,9%)	NA [73,63; NA]	0/51 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,90% [0,60%; 17,20%] p=0,0361	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=NA								
I	9/68 (13,2%)	NA [83,15; NA]	0/67 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,20% [5,20%; 21,30%] p=0,0013	NA [NA; NA] NA
II	14/139 (10,1%)	NA [83,81; NA]	0/160 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,10% [5,10%; 15,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
III	8/139 (5,8%)	NA [NA; NA]	0/127 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,80% [1,90%; 9,60%] p=0,0036	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=NA								
IgG	19/204 (9,3%)	NA [83,15; NA]	0/217 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,30% [5,30%; 13,30%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
nicht-IgG	6/81 (7,4%)	NA [84,14; NA]	0/83 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,40% [1,70%; 13,10%] p=0,0109	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=NA								
Hochrisiko	4/53 (7,5%)	78,26 [55,36; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,50% [0,40%; 14,70%] p=0,0375	NA [NA; NA] NA
Standardrisiko	22/258 (8,5%)	NA [NA; NA]	0/256 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,50% [5,10%; 11,90%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=NA								
0	8/78 (10,3%)	NA [NA; NA]	0/98 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,30% [3,50%; 17,00%] p=0,0028	NA [NA; NA] NA

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
1-2	23/268 (8,6%)	NA [NA; NA]	0/256 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,60% [5,20%; 11,90%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=NA								
EMA-Population	26/271 (9,6%)	NA [NA; NA]	0/269 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,60% [6,10%; 13,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Nicht EMA-Population	5/75 (6,7%)	NA [NA; NA]	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,70% [1,00%; 12,30%] p=0,0206	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Region, Interaktion: p=NA								
Europa	27/286 (9,4%)	NA [NA; NA]	0/293 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,40% [6,10%; 12,80%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
andere	4/60 (6,7%)	NA [84,14; NA]	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,70% [0,40%; 13,00%] p=0,0384	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=NA								
weiß	29/293 (9,9%)	NA [NA; NA]	0/302 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,90% [6,50%; 13,30%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
andere	2/53 (3,8%)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80% [-1,40%; 8,90%] p=0,1494	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse – Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Gesamt								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
nicht-IgG								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≤60 ml/min								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	52/346 (15,0%)	NA [NA; NA]	11/354 (3,1%)	NA [NA; NA]	5,56 [2,84; 10,88] p<0,0001	4,81 [2,56; 9,05] p<0,0001	11,90% [7,70%; 16,00%] p<0,0001	3,27 [1,66; 6,47] p=0,0007
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,6710								
<65 Jahre	5/36 (13,9%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	3,71 [0,41; 33,94] p=0,2227	3,33 [0,41; 26,79] p=0,2575	9,70% [-4,10%; 23,60%] p=0,1685	3,79 [0,44; 32,78] p=0,2264
65-<75 Jahre	27/208 (13,0%)	NA [NA; NA]	7/224 (3,1%)	NA [NA; NA]	4,62 [1,97; 10,87] p=0,0001	4,15 [1,85; 9,33] p=0,0006	9,90% [4,80%; 15,00%] p=0,0002	2,29 [0,94; 5,61] p=0,0696
≥75 Jahre	20/102 (19,6%)	NA [NA; NA]	3/106 (2,8%)	NA [NA; NA]	8,37 [2,40; 29,16] p=0,0001	6,93 [2,12; 22,61] p=0,0013	16,80% [8,50%; 25,10%] p<0,0001	4,97 [1,42; 17,33] p=0,0119
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0234								
männlich	27/159 (17,0%)	NA [NA; NA]	1/166 (0,6%)	NA [NA; NA]	33,75 [4,53; 251,64] p<0,0001	28,19 [3,88; 204,99] p=0,0010	16,40% [10,40%; 22,30%] p<0,0001	20,25 [2,70; 151,67] p=0,0034

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
weiblich	25/187 (13,4%)	NA [NA; NA]	10/188 (5,3%)	NA [NA; NA]	2,75 [1,28; 5,89] p=0,0075	2,51 [1,24; 5,09] p=0,0104	8,00% [2,20%; 13,90%] p=0,0069	1,53 [0,69; 3,40] p=0,2947
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,5827								
>60 ml/min	36/200 (18,0%)	NA [NA; NA]	7/210 (3,3%)	NA [NA; NA]	6,37 [2,76; 14,68] p<0,0001	5,40 [2,46; 11,85] p<0,0001	14,70% [8,80%; 20,50%] p<0,0001	3,74 [1,60; 8,71] p=0,0022
≤60 ml/min	16/146 (11,0%)	NA [NA; NA]	4/144 (2,8%)	NA [NA; NA]	4,31 [1,40; 13,22] p=0,0061	3,94 [1,35; 11,52] p=0,0120	8,20% [2,40%; 13,90%] p=0,0052	2,36 [0,74; 7,49] p=0,1443
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,7333								
normal	45/301 (15,0%)	NA [NA; NA]	9/303 (3,0%)	NA [NA; NA]	5,74 [2,75; 11,98] p<0,0001	5,03 [2,50; 10,11] p<0,0001	12,00% [7,50%; 16,40%] p<0,0001	3,41 [1,62; 7,20] p=0,0013
beeinträchtigt	7/45 (15,6%)	NA [NA; NA]	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	4,51 [0,89; 22,98] p=0,0522	3,97 [0,87; 18,13] p=0,0755	11,60% [-0,20%; 23,50%] p=0,0544	2,25 [0,41; 12,30] p=0,3514
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2257								
I	10/68 (14,7%)	NA [NA; NA]	3/67 (4,5%)	NA [NA; NA]	3,68 [0,96; 14,02] p=0,0448	3,28 [0,94; 11,41] p=0,0613	10,20% [0,50%; 20,00%] p=0,0401	2,00 [0,50; 8,03] p=0,3306
II	26/139 (18,7%)	NA [NA; NA]	3/160 (1,9%)	NA [NA; NA]	12,04 [3,56; 40,76] p<0,0001	9,98 [3,09; 32,25] p=0,0001	16,80% [10,00%; 23,60%] p<0,0001	7,13 [2,10; 24,24] p=0,0017
III	16/139 (11,5%)	NA [NA; NA]	5/127 (3,9%)	NA [NA; NA]	3,17 [1,13; 8,94] p=0,0224	2,92 [1,10; 7,75] p=0,0310	7,60% [1,30%; 13,90%] p=0,0183	1,84 [0,63; 5,35] p=0,2637
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7859								
IgG	26/204 (12,7%)	NA [NA; NA]	8/217 (3,7%)	NA [NA; NA]	3,82 [1,69; 8,64] p=0,0007	3,46 [1,60; 7,46] p=0,0016	9,10% [3,80%; 14,30%] p=0,0007	1,71 [0,71; 4,11] p=0,2277

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
nicht-IgG	12/81 (14,8%)	NA [NA; NA]	3/83 (3,6%)	NA [NA; NA]	4,64 [1,26; 17,11] p=0,0131	4,10 [1,20; 13,99] p=0,0243	11,20% [2,50%; 19,90%] p=0,0118	3,92 [1,09; 14,12] p=0,0370
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,4661								
Hochrisiko	10/53 (18,9%)	NA [53,42; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	10,00 [1,23; 81,55] p=0,0107	8,30 [1,10; 62,36] p=0,0397	16,60% [5,20%; 28,00%] p=0,0044	7,81 [0,99; 61,81] p=0,0515
Standardrisiko	39/258 (15,1%)	NA [NA; NA]	8/256 (3,1%)	NA [NA; NA]	5,52 [2,52; 12,07] p<0,0001	4,84 [2,31; 10,15] p<0,0001	12,00% [7,10%; 16,90%] p<0,0001	2,82 [1,26; 6,31] p=0,0119
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1714								
0	18/78 (23,1%)	NA [NA; NA]	2/98 (2,0%)	NA [NA; NA]	14,40 [3,23; 64,28] p<0,0001	11,31 [2,71; 47,27] p=0,0009	21,00% [11,30%; 30,80%] p<0,0001	7,09 [1,56; 32,13] p=0,0111
1-2	34/268 (12,7%)	NA [NA; NA]	9/256 (3,5%)	NA [NA; NA]	3,99 [1,87; 8,49] p=0,0001	3,61 [1,77; 7,37] p=0,0004	9,20% [4,60%; 13,70%] p<0,0001	2,45 [1,14; 5,30] p=0,0225
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,1634								
EMA-Population	43/271 (15,9%)	NA [NA; NA]	7/269 (2,6%)	NA [NA; NA]	7,06 [3,11; 16,00] p<0,0001	6,10 [2,79; 13,31] p<0,0001	13,30% [8,50%; 18,00%] p<0,0001	4,21 [1,84; 9,63] p=0,0007
Nicht EMA-Population	9/75 (12,0%)	NA [NA; NA]	4/85 (4,7%)	NA [NA; NA]	2,76 [0,81; 9,37] p=0,0930	2,55 [0,82; 7,94] p=0,1063	7,30% [-1,30%; 15,90%] p=0,0973	1,37 [0,37; 5,10] p=0,6408
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9217								
Europa	41/286 (14,3%)	NA [NA; NA]	9/293 (3,1%)	NA [NA; NA]	5,28 [2,52; 11,08] p<0,0001	4,67 [2,31; 9,43] p<0,0001	11,30% [6,70%; 15,80%] p<0,0001	3,26 [1,54; 6,90] p=0,0021
andere	11/60 (18,3%)	NA [NA; NA]	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	6,62 [1,40; 31,31] p=0,0078	5,59 [1,29; 24,17] p=0,0212	15,10% [4,30%; 25,80%] p=0,0061	2,97 [0,59; 14,87] p=0,1845
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,9203								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
weiß	41/293 (14,0%)	NA [NA; NA]	9/302 (3,0%)	NA [NA; NA]	5,30 [2,52; 11,11] p<0,0001	4,70 [2,32; 9,49] p<0,0001	11,00% [6,60%; 15,40%] p<0,0001	3,25 [1,54; 6,90] p=0,0021
andere	11/53 (20,8%)	NA [53,42; NA]	2/52 (3,8%)	NA [NA; NA]	6,55 [1,37; 31,20] p=0,0089	5,40 [1,26; 23,17] p=0,0234	16,90% [4,80%; 29,00%] p=0,0062	2,95 [0,59; 14,86] p=0,1895

Tabelle 4-232 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)*, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	17/346 (4,9%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,90% [2,60%; 7,20%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9999								
männlich	7/159 (4,4%)	NA [NA; NA]	0/166 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,40% [1,20%; 7,60%] p=0,0068	NA [NA; NA] NA
weiblich	10/187 (5,3%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,30% [2,10%; 8,60%] p=0,0012	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,9998								
normal	16/301 (5,3%)	NA [NA; NA]	0/303 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,30% [2,80%; 7,90%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	1/45 (2,2%)	NA [NA; NA]	0/51 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,20% [-2,10%; 6,50%] p=0,3119	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,9998								
Hochrisiko	5/53 (9,4%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,40% [1,60%; 17,30%] p=0,0188	NA [NA; NA] NA
Standardrisiko	10/258 (3,9%)	NA [NA; NA]	0/256 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,90% [1,50%; 6,20%] p=0,0013	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=1,0000								
0	4/78 (5,1%)	NA [NA; NA]	0/98 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,10% [0,20%; 10,00%] p=0,0400	NA [NA; NA] NA
1-2	13/268 (4,9%)	NA [NA; NA]	0/256 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,90% [2,30%; 7,40%] p=0,0002	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,9997								
EMA-Population	16/271 (5,9%)	NA [NA; NA]	0/269 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,90% [3,10%; 8,70%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Nicht EMA-Population	1/75 (1,3%)	NA [NA; NA]	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,30% [-1,30%; 3,90%] p=0,3141	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9999								
Europa	12/286 (4,2%)	NA [NA; NA]	0/293 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,20% [1,90%; 6,50%] p=0,0004	NA [NA; NA] NA
andere	5/60 (8,3%)	NA [NA; NA]	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30% [1,30%; 15,30%] p=0,0195	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=1,0000								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
weiß	14/293 (4,8%)	NA [NA; NA]	0/302 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,80% [2,30%; 7,20%] p=0,0001	NA [NA; NA] NA
andere	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,70% [-0,60%; 11,90%] p=0,0745	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤ 60 ml/min								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥ 75 Jahre								
<65 Jahre								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	108/346 (31,2%)	NA [76,52; NA]	53/354 (15,0%)	41,13 [NA; NA]	2,63 [1,80; 3,82] p<0,0001	2,09 [1,56; 2,81] p<0,0001	16,30% [10,20%; 22,40%] p<0,0001	1,43 [1,00; 2,04] p=0,0484
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,5668								
<65 Jahre	14/36 (38,9%)	61,44 [15,44; 76,35]	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	4,46 [1,12; 17,76] p=0,0275	3,11 [1,00; 9,68] p=0,0500	26,40% [5,70%; 47,10%] p=0,0125	2,03 [0,54; 7,67] p=0,2946
65-<75 Jahre	60/208 (28,8%)	NA [83,28; NA]	29/224 (12,9%)	41,13 [NA; NA]	2,73 [1,67; 4,46] p<0,0001	2,23 [1,49; 3,33] p<0,0001	15,90% [8,30%; 23,50%] p<0,0001	1,46 [0,91; 2,36] p=0,1204

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥75 Jahre	34/102 (33,3%)	NA [45,37; NA]	21/106 (19,8%)	NA [NA; NA]	2,02 [1,08; 3,80] p=0,0274	1,68 [1,05; 2,69] p=0,0304	13,50% [1,60%; 25,40%] p=0,0258	1,29 [0,72; 2,29] p=0,3871
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1126								
männlich	48/159 (30,2%)	NA [76,52; NA]	31/166 (18,7%)	41,13 [NA; NA]	1,88 [1,12; 3,16] p=0,0157	1,62 [1,09; 2,40] p=0,0174	11,50% [2,20%; 20,80%] p=0,0150	1,28 [0,80; 2,05] p=0,3028
weiblich	60/187 (32,1%)	NA [61,41; NA]	22/188 (11,7%)	NA [NA; NA]	3,56 [2,08; 6,12] p<0,0001	2,74 [1,76; 4,28] p<0,0001	20,40% [12,30%; 28,50%] p<0,0001	1,61 [0,95; 2,75] p=0,0785
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,8684								
>60 ml/min	59/200 (29,5%)	NA [76,35; NA]	29/210 (13,8%)	41,13 [NA; NA]	2,61 [1,59; 4,29] p=0,0001	2,14 [1,43; 3,19] p=0,0002	15,70% [7,80%; 23,50%] p<0,0001	1,34 [0,82; 2,17] p=0,2427
≤60 ml/min	49/146 (33,6%)	NA [62,46; NA]	24/144 (16,7%)	NA [NA; NA]	2,53 [1,45; 4,41] p=0,0009	2,01 [1,31; 3,10] p=0,0014	16,90% [7,10%; 26,70%] p=0,0007	1,51 [0,90; 2,52] p=0,1164
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,2504								
normal	92/301 (30,6%)	NA [76,52; NA]	41/303 (13,5%)	41,13 [NA; NA]	2,81 [1,87; 4,24] p<0,0001	2,26 [1,62; 3,15] p<0,0001	17,00% [10,60%; 23,50%] p<0,0001	1,58 [1,07; 2,34] p=0,0216
beeinträchtigt	16/45 (35,6%)	NA [19,05; NA]	12/51 (23,5%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,74; 4,36] p=0,1981	1,51 [0,80; 2,84] p=0,2005	12,00% [-6,20%; 30,20%] p=0,1952	0,83 [0,36; 1,93] p=0,6610
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8752								
I	17/68 (25,0%)	NA [76,29; NA]	9/67 (13,4%)	41,13 [NA; NA]	2,15 [0,88; 5,24] p=0,0896	1,86 [0,89; 3,88] p=0,0972	11,60% [-1,60%; 24,70%] p=0,0844	0,88 [0,34; 2,26] p=0,7938

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
II	43/139 (30,9%)	NA [83,25; NA]	22/160 (13,8%)	NA [NA; NA]	2,81 [1,58; 5,00] p=0,0003	2,25 [1,42; 3,57] p=0,0006	17,20% [7,80%; 26,50%] p=0,0003	1,51 [0,86; 2,63] p=0,1476
III	48/139 (34,5%)	76,35 [61,41; NA]	22/127 (17,3%)	NA [NA; NA]	2,52 [1,41; 4,49] p=0,0015	1,99 [1,28; 3,11] p=0,0023	17,20% [6,90%; 27,50%] p=0,0010	1,53 [0,90; 2,59] p=0,1175
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7398								
IgG	63/204 (30,9%)	NA [63,28; NA]	37/217 (17,1%)	41,13 [NA; NA]	2,17 [1,37; 3,45] p=0,0009	1,81 [1,27; 2,59] p=0,0012	13,80% [5,80%; 21,90%] p=0,0008	1,22 [0,79; 1,90] p=0,3734
nicht-IgG	24/81 (29,6%)	NA [45,37; NA]	12/83 (14,5%)	NA [NA; NA]	2,49 [1,15; 5,41] p=0,0193	2,05 [1,10; 3,82] p=0,0237	15,20% [2,70%; 27,70%] p=0,0173	1,42 [0,68; 2,98] p=0,3519
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,6160								
Hochrisiko	18/53 (34,0%)	NA [76,35; NA]	9/44 (20,5%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,79; 5,05] p=0,1415	1,66 [0,83; 3,32] p=0,1516	13,50% [-3,90%; 31,00%] p=0,1293	1,49 [0,66; 3,38] p=0,3403
Standardrisiko	80/258 (31,0%)	NA [76,52; NA]	33/256 (12,9%)	NA [NA; NA]	3,04 [1,94; 4,77] p<0,0001	2,40 [1,67; 3,47] p<0,0001	18,10% [11,10%; 25,10%] p<0,0001	1,58 [1,02; 2,44] p=0,0402
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1453								
0	19/78 (24,4%)	NA [NA; NA]	15/98 (15,3%)	NA [NA; NA]	1,78 [0,84; 3,79] p=0,1318	1,59 [0,87; 2,92] p=0,1343	9,10% [-2,80%; 21,00%] p=0,1359	1,20 [0,59; 2,47] p=0,6133
1-2	89/268 (33,2%)	76,35 [61,41; NA]	38/256 (14,8%)	41,13 [NA; NA]	2,85 [1,86; 4,38] p<0,0001	2,24 [1,59; 3,14] p<0,0001	18,40% [11,20%; 25,50%] p<0,0001	1,49 [0,99; 2,24] p=0,0551
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,3269								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EMA-Population	90/271 (33,2%)	83,28 [63,28; NA]	41/269 (15,2%)	NA [NA; NA]	2,77 [1,82; 4,20] p<0,0001	2,18 [1,57; 3,03] p<0,0001	18,00% [10,90%; 25,00%] p<0,0001	1,55 [1,05; 2,30] p=0,0279
Nicht EMA-Population	18/75 (24,0%)	NA [NA; NA]	12/85 (14,1%)	41,13 [NA; NA]	1,92 [0,86; 4,31] p=0,1111	1,70 [0,88; 3,29] p=0,1157	9,90% [-2,30%; 22,10%] p=0,1116	0,93 [0,40; 2,13] p=0,8572
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1598								
Europa	89/286 (31,1%)	NA [76,35; NA]	40/293 (13,7%)	41,13 [NA; NA]	2,86 [1,88; 4,34] p<0,0001	2,28 [1,63; 3,19] p<0,0001	17,50% [10,80%; 24,10%] p<0,0001	1,58 [1,06; 2,35] p=0,0249
andere	19/60 (31,7%)	NA [47,87; NA]	13/61 (21,3%)	NA [NA; NA]	1,71 [0,75; 3,88] p=0,1985	1,49 [0,81; 2,73] p=0,2023	10,40% [-5,30%; 26,00%] p=0,1940	0,94 [0,44; 2,04] p=0,8860
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,4978								
weiß	94/293 (32,1%)	NA [76,29; NA]	45/302 (14,9%)	41,13 [NA; NA]	2,70 [1,81; 4,03] p<0,0001	2,15 [1,57; 2,96] p<0,0001	17,20% [10,50%; 23,90%] p<0,0001	1,47 [1,00; 2,15] p=0,0478
andere	14/53 (26,4%)	NA [47,87; NA]	8/52 (15,4%)	NA [NA; NA]	1,97 [0,75; 5,21] p=0,1670	1,72 [0,79; 3,75] p=0,1743	11,00% [-4,40%; 26,40%] p=0,1603	1,18 [0,47; 3,00] p=0,7264
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Anämie								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	63/346 (18,2%)	NA [NA; NA]	70/354 (19,8%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,61; 1,32] p=0,5847	0,92 [0,68; 1,25] p=0,5853	-1,60% [-7,40%; 4,20%] p=0,5847	0,72 [0,50; 1,03] p=0,0726
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,4086								
<65 Jahre	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	4/24 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,09; 2,24] p=0,3287	0,50 [0,12; 2,04] p=0,3336	-8,30% [-25,80%; 9,10%] p=0,3487	0,50 [0,11; 2,25] p=0,3681

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
65-<75 Jahre	33/208 (15,9%)	NA [NA; NA]	42/224 (18,8%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,49; 1,35] p=0,4295	0,85 [0,56; 1,28] p=0,4302	-2,90% [-10,00%; 4,20%] p=0,4275	0,66 [0,41; 1,07] p=0,0950
≥75 Jahre	27/102 (26,5%)	NA [NA; NA]	24/106 (22,6%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,65; 2,32] p=0,5221	1,17 [0,72; 1,89] p=0,5217	3,80% [-7,90%; 15,50%] p=0,5211	0,95 [0,53; 1,68] p=0,8567
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7914								
männlich	25/159 (15,7%)	NA [NA; NA]	27/166 (16,3%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,53; 1,74] p=0,8942	0,97 [0,59; 1,59] p=0,8941	-0,50% [-8,50%; 7,40%] p=0,8940	0,82 [0,47; 1,45] p=0,5015
weiblich	38/187 (20,3%)	NA [NA; NA]	43/188 (22,9%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,53; 1,41] p=0,5488	0,89 [0,60; 1,31] p=0,5487	-2,60% [-10,90%; 5,80%] p=0,5480	0,69 [0,43; 1,09] p=0,1127
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,3577								
>60 ml/min	29/200 (14,5%)	NA [NA; NA]	28/210 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,63; 1,93] p=0,7332	1,09 [0,67; 1,76] p=0,7329	1,20% [-5,50%; 7,90%] p=0,7331	0,87 [0,51; 1,51] p=0,6271
≤60 ml/min	34/146 (23,3%)	NA [NA; NA]	42/144 (29,2%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,44; 1,25] p=0,2558	0,80 [0,54; 1,18] p=0,2569	-5,90% [-16,00%; 4,20%] p=0,2542	0,63 [0,39; 1,02] p=0,0590
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,3053								
normal	53/301 (17,6%)	NA [NA; NA]	62/303 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,55; 1,25] p=0,3721	0,86 [0,62; 1,20] p=0,3725	-2,90% [-9,10%; 3,40%] p=0,3713	0,66 [0,45; 0,98] p=0,0385
beeinträchtigt	10/45 (22,2%)	NA [NA; NA]	8/51 (15,7%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,55; 4,31] p=0,4154	1,42 [0,61; 3,28] p=0,4157	6,50% [-9,20%; 22,30%] p=0,4152	1,36 [0,54; 3,46] p=0,5179
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3056								
I	7/68 (10,3%)	NA [NA; NA]	6/67 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,37; 3,67] p=0,7928	1,15 [0,41; 3,24] p=0,7923	1,30% [-8,60%; 11,30%] p=0,7919	0,95 [0,31; 2,96] p=0,9364

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
II	26/139 (18,7%)	NA [NA; NA]	25/160 (15,6%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,68; 2,27] p=0,4808	1,20 [0,73; 1,97] p=0,4804	3,10% [-5,50%; 11,70%] p=0,4819	0,89 [0,49; 1,61] p=0,7007
III	30/139 (21,6%)	NA [NA; NA]	39/127 (30,7%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,36; 1,08] p=0,0905	0,70 [0,47; 1,06] p=0,0924	-9,10% [-19,70%; 1,40%] p=0,0898	0,59 [0,36; 0,96] p=0,0358
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7831								
IgG	38/204 (18,6%)	NA [NA; NA]	47/217 (21,7%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,51; 1,34] p=0,4392	0,86 [0,59; 1,26] p=0,4397	-3,00% [-10,70%; 4,60%] p=0,4376	0,63 [0,40; 1,00] p=0,0484
nicht-IgG	11/81 (13,6%)	NA [NA; NA]	12/83 (14,5%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,39; 2,25] p=0,8718	0,94 [0,44; 2,01] p=0,8715	-0,90% [-11,50%; 9,70%] p=0,8714	0,92 [0,41; 2,09] p=0,8418
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,2018								
Hochrisiko	10/53 (18,9%)	NA [NA; NA]	7/44 (15,9%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,42; 3,55] p=0,7042	1,19 [0,49; 2,86] p=0,7038	3,00% [-12,10%; 18,10%] p=0,7008	1,03 [0,38; 2,78] p=0,9528
Standardrisiko	42/258 (16,3%)	NA [NA; NA]	59/256 (23,0%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,42; 1,01] p=0,0537	0,71 [0,49; 1,01] p=0,0556	-6,80% [-13,60%; 0,10%] p=0,0528	0,51 [0,33; 0,78] p=0,0018
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6156								
0	13/78 (16,7%)	NA [NA; NA]	20/98 (20,4%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,36; 1,69] p=0,5287	0,82 [0,43; 1,54] p=0,5298	-3,70% [-15,20%; 7,80%] p=0,5234	0,72 [0,35; 1,48] p=0,3776
1-2	50/268 (18,7%)	NA [NA; NA]	50/256 (19,5%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,61; 1,46] p=0,7992	0,95 [0,67; 1,36] p=0,7990	-0,90% [-7,60%; 5,90%] p=0,7991	0,74 [0,49; 1,12] p=0,1586
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,8570								
EMA-Population	50/271 (18,5%)	NA [NA; NA]	55/269 (20,4%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,57; 1,35] p=0,5583	0,90 [0,64; 1,27] p=0,5582	-2,00% [-8,70%; 4,70%] p=0,5578	0,70 [0,47; 1,05] p=0,0819

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA- Population	13/75 (17,3%)	NA [NA; NA]	15/85 (17,6%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,43; 2,22] p=0,9586	0,98 [0,50; 1,93] p=0,9584	-0,30% [-12,10%; 11,50%] p=0,9584	0,89 [0,42; 1,92] p=0,7731
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5710								
Europa	49/286 (17,1%)	NA [NA; NA]	53/293 (18,1%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,61; 1,44] p=0,7630	0,95 [0,67; 1,35] p=0,7628	-1,00% [-7,20%; 5,20%] p=0,7627	0,81 [0,54; 1,21] p=0,2933
andere	14/60 (23,3%)	NA [NA; NA]	17/61 (27,9%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,35; 1,79] p=0,5693	0,84 [0,45; 1,54] p=0,5688	-4,50% [-20,10%; 11,00%] p=0,5670	0,51 [0,23; 1,12] p=0,0937
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,6831								
weiß	51/293 (17,4%)	NA [NA; NA]	56/302 (18,5%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,61; 1,41] p=0,7183	0,94 [0,67; 1,32] p=0,7182	-1,10% [-7,30%; 5,00%] p=0,7180	0,76 [0,51; 1,13] p=0,1797
andere	12/53 (22,6%)	NA [NA; NA]	14/52 (26,9%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,33; 1,93] p=0,6130	0,84 [0,43; 1,64] p=0,6121	-4,30% [-20,80%; 12,20%] p=0,6111	0,62 [0,28; 1,41] p=0,2579
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	27/346 (7,8%)	NA [NA; NA]	22/354 (6,2%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,72; 2,41] p=0,3678	1,28 [0,75; 2,18] p=0,3666	1,70% [-2,00%; 5,40%] p=0,3643	1,26 [0,71; 2,23] p=0,4223
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,7222								
<65 Jahre	4/36 (11,1%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,23; 8,17] p=0,7275	1,33 [0,27; 6,72] p=0,7273	2,80% [-12,30%; 17,90%] p=0,7182	1,06 [0,18; 6,32] p=0,9528
65-<75 Jahre	13/208 (6,3%)	NA [NA; NA]	9/224 (4,0%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,67; 3,81] p=0,2922	1,56 [0,68; 3,56] p=0,2960	2,20% [-1,90%; 6,40%] p=0,2947	1,54 [0,66; 3,61] p=0,3195
≥75 Jahre	10/102 (9,8%)	NA [NA; NA]	11/106 (10,4%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,38; 2,32] p=0,8911	0,94 [0,42; 2,13] p=0,8909	-0,60% [-8,80%; 7,60%] p=0,8908	0,94 [0,40; 2,21] p=0,8843
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6552								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
männlich	10/159 (6,3%)	NA [NA; NA]	7/166 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,57; 4,11] p=0,4023	1,49 [0,58; 3,82] p=0,4051	2,10% [-2,80%; 6,90%] p=0,4029	1,48 [0,56; 3,90] p=0,4253
weiblich	17/187 (9,1%)	NA [NA; NA]	15/188 (8,0%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,56; 2,38] p=0,7003	1,14 [0,59; 2,21] p=0,7002	1,10% [-4,50%; 6,80%] p=0,6999	1,06 [0,52; 2,15] p=0,8707
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,5821								
>60 ml/min	14/200 (7,0%)	NA [NA; NA]	10/210 (4,8%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,65; 3,47] p=0,3352	1,47 [0,67; 3,23] p=0,3380	2,20% [-2,30%; 6,80%] p=0,3361	1,34 [0,59; 3,07] p=0,4833
≤60 ml/min	13/146 (8,9%)	NA [NA; NA]	12/144 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,47; 2,44] p=0,8628	1,07 [0,51; 2,26] p=0,8626	0,60% [-5,90%; 7,00%] p=0,8625	1,07 [0,49; 2,34] p=0,8727
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,1354								
normal	22/301 (7,3%)	NA [NA; NA]	21/303 (6,9%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,57; 1,97] p=0,8567	1,05 [0,59; 1,88] p=0,8566	0,40% [-3,70%; 4,50%] p=0,8566	1,00 [0,54; 1,83] p=0,9931
beeinträchtigt	5/45 (11,1%)	NA [NA; NA]	1/51 (2,0%)	NA [NA; NA]	6,25 [0,70; 55,67] p=0,0660	5,67 [0,69; 46,71] p=0,1070	9,20% [-0,80%; 19,10%] p=0,0712	5,59 [0,65; 47,94] p=0,1167
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8900								
I	7/68 (10,3%)	NA [NA; NA]	6/67 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,37; 3,67] p=0,7928	1,15 [0,41; 3,24] p=0,7923	1,30% [-8,60%; 11,30%] p=0,7919	0,96 [0,31; 2,97] p=0,9410
II	9/139 (6,5%)	NA [NA; NA]	7/160 (4,4%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,55; 4,18] p=0,4218	1,48 [0,57; 3,87] p=0,4241	2,10% [-3,10%; 7,30%] p=0,4264	1,51 [0,56; 4,06] p=0,4156
III	11/139 (7,9%)	NA [NA; NA]	9/127 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,45; 2,81] p=0,7987	1,12 [0,48; 2,61] p=0,7985	0,80% [-5,50%; 7,20%] p=0,7979	1,10 [0,45; 2,66] p=0,8345
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,2296								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
IgG	16/204 (7,8%)	NA [NA; NA]	17/217 (7,8%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,49; 2,04] p=0,9973	1,00 [0,52; 1,93] p=0,9972	0,00% [-5,10%; 5,10%] p=0,9972	0,97 [0,49; 1,92] p=0,9231
nicht-IgG	7/81 (8,6%)	NA [NA; NA]	3/83 (3,6%)	NA [NA; NA]	2,52 [0,63; 10,12] p=0,1799	2,39 [0,64; 8,93] p=0,1947	5,00% [-2,30%; 12,30%] p=0,1782	2,50 [0,64; 9,68] p=0,1856
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,1286								
Hochrisiko	8/53 (15,1%)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	3,73 [0,75; 18,59] p=0,0906	3,32 [0,74; 14,84] p=0,1161	10,50% [-0,90%; 22,00%] p=0,0706	3,48 [0,74; 16,42] p=0,1150
Standardrisiko	19/258 (7,4%)	NA [NA; NA]	19/256 (7,4%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,51; 1,92] p=0,9801	0,99 [0,54; 1,83] p=0,9801	-0,10% [-4,60%; 4,50%] p=0,9801	0,92 [0,48; 1,76] p=0,8017
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0441								
0	9/78 (11,5%)	NA [NA; NA]	3/98 (3,1%)	NA [NA; NA]	4,13 [1,08; 15,82] p=0,0271	3,77 [1,06; 13,45] p=0,0410	8,50% [0,60%; 16,30%] p=0,0347	3,93 [1,06; 14,55] p=0,0405
1-2	18/268 (6,7%)	NA [NA; NA]	19/256 (7,4%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,46; 1,75] p=0,7529	0,91 [0,49; 1,69] p=0,7528	-0,70% [-5,10%; 3,70%] p=0,7529	0,83 [0,43; 1,59] p=0,5717
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,7792								
EMA-Population	23/271 (8,5%)	NA [NA; NA]	19/269 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,65; 2,30] p=0,5371	1,20 [0,67; 2,15] p=0,5375	1,40% [-3,10%; 5,90%] p=0,5365	1,14 [0,61; 2,10] p=0,6854
Nicht EMA-Population	4/75 (5,3%)	NA [NA; NA]	3/85 (3,5%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,33; 7,11] p=0,5789	1,51 [0,35; 6,54] p=0,5806	1,80% [-4,60%; 8,20%] p=0,5820	1,51 [0,34; 6,75] p=0,5914
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3079								
Europa	10/286 (3,5%)	NA [NA; NA]	11/293 (3,8%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,39; 2,22] p=0,8684	0,93 [0,40; 2,16] p=0,8683	-0,30% [-3,30%; 2,80%] p=0,8682	0,81 [0,34; 1,96] p=0,6418

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	17/60 (28,3%)	NA [NA; NA]	11/61 (18,0%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,76; 4,25] p=0,1810	1,57 [0,80; 3,07] p=0,1859	10,30% [-4,60%; 25,20%] p=0,1765	1,68 [0,78; 3,61] p=0,1842
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,2782								
weiß	11/293 (3,8%)	NA [NA; NA]	12/302 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,41; 2,17] p=0,8898	0,94 [0,42; 2,11] p=0,8897	-0,20% [-3,30%; 2,90%] p=0,8896	0,82 [0,35; 1,90] p=0,6461
andere	16/53 (30,2%)	NA [NA; NA]	10/52 (19,2%)	NA [NA; NA]	1,82 [0,73; 4,49] p=0,1955	1,57 [0,79; 3,13] p=0,2010	11,00% [-5,40%; 27,30%] p=0,1891	1,74 [0,78; 3,85] p=0,1750
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	140/346 (40,5%)	NA [NA; NA]	140/354 (39,5%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,77; 1,42] p=0,7792	1,03 [0,86; 1,23] p=0,7795	1,00% [-6,20%; 8,20%] p=0,7794	1,01 [0,79; 1,28] p=0,9607
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,0782								
<65 Jahre	8/36 (22,2%)	NA [40,97; NA]	12/24 (50,0%)	6,90 [1,61; NA]	0,29 [0,09; 0,88] p=0,0266	0,44 [0,21; 0,92] p=0,0296	-27,80% [-52,00%; -3,60%] p=0,0243	0,34 [0,13; 0,89] p=0,0269
65-<75 Jahre	79/208 (38,0%)	NA [NA; NA]	82/224 (36,6%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,72; 1,57] p=0,7682	1,04 [0,81; 1,32] p=0,7679	1,40% [-7,80%; 10,50%] p=0,7680	1,01 [0,74; 1,38] p=0,9715
≥75 Jahre	53/102 (52,0%)	7,66 [2,10; NA]	46/106 (43,4%)	NA [3,71; NA]	1,41 [0,82; 2,44] p=0,2174	1,20 [0,90; 1,59] p=0,2179	8,60% [-5,00%; 22,10%] p=0,2147	1,26 [0,84; 1,88] p=0,2627
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8984								
männlich	51/159 (32,1%)	NA [NA; NA]	52/166 (31,3%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,65; 1,65] p=0,8847	1,02 [0,74; 1,41] p=0,8845	0,80% [-9,40%; 10,90%] p=0,8845	0,99 [0,67; 1,46] p=0,9482
weiblich	89/187 (47,6%)	NA [6,44; NA]	88/188 (46,8%)	NA [6,24; NA]	1,03 [0,69; 1,55] p=0,8791	1,02 [0,82; 1,26] p=0,8790	0,80% [-9,30%; 10,90%] p=0,8790	1,01 [0,75; 1,36] p=0,9593
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,0711								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
>60 ml/min	70/200 (35,0%)	NA [NA; NA]	84/210 (40,0%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,54; 1,21] p=0,2966	0,88 [0,68; 1,13] p=0,2975	-5,00% [-14,40%; 4,40%] p=0,2951	0,81 [0,59; 1,12] p=0,2071
≤60 ml/min	70/146 (47,9%)	NA [3,52; NA]	56/144 (38,9%)	NA [10,48; NA]	1,45 [0,91; 2,31] p=0,1204	1,23 [0,94; 1,61] p=0,1222	9,10% [-2,30%; 20,40%] p=0,1182	1,29 [0,90; 1,84] p=0,1611
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,7778								
normal	122/301 (40,5%)	NA [NA; NA]	118/303 (38,9%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,77; 1,48] p=0,6904	1,04 [0,85; 1,27] p=0,6902	1,60% [-6,20%; 9,40%] p=0,6901	1,01 [0,78; 1,31] p=0,9244
beeinträchtigt	18/45 (40,0%)	NA [0,72; NA]	22/51 (43,1%)	NA [2,37; NA]	0,88 [0,39; 1,98] p=0,7569	0,93 [0,58; 1,49] p=0,7563	-3,10% [-22,90%; 16,60%] p=0,7554	0,94 [0,50; 1,77] p=0,8522
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5305								
I	20/68 (29,4%)	NA [NA; NA]	24/67 (35,8%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,36; 1,54] p=0,4287	0,82 [0,50; 1,34] p=0,4286	-6,40% [-22,20%; 9,40%] p=0,4261	0,74 [0,41; 1,34] p=0,3197
II	62/139 (44,6%)	NA [7,66; NA]	66/160 (41,3%)	NA [10,32; NA]	1,15 [0,72; 1,81] p=0,5594	1,08 [0,83; 1,41] p=0,5583	3,40% [-7,90%; 14,60%] p=0,5588	1,09 [0,77; 1,55] p=0,6196
III	58/139 (41,7%)	NA [7,62; NA]	50/127 (39,4%)	NA [6,90; NA]	1,10 [0,68; 1,80] p=0,6964	1,06 [0,79; 1,42] p=0,6962	2,40% [-9,50%; 14,20%] p=0,6956	1,04 [0,71; 1,53] p=0,8389
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,1662								
IgG	77/204 (37,7%)	NA [NA; NA]	86/217 (39,6%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,62; 1,37] p=0,6917	0,95 [0,75; 1,21] p=0,6915	-1,90% [-11,20%; 7,40%] p=0,6912	0,91 [0,67; 1,24] p=0,5469
nicht-IgG	37/81 (45,7%)	NA [4,83; NA]	29/83 (34,9%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,83; 2,94] p=0,1622	1,31 [0,90; 1,91] p=0,1642	10,70% [-4,20%; 25,70%] p=0,1586	1,38 [0,84; 2,26] p=0,2007
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,0179								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Hochrisiko	30/53 (56,6%)	2,27 [1,02; NA]	17/44 (38,6%)	NA [6,24; NA]	2,07 [0,92; 4,68] p=0,0795	1,47 [0,94; 2,28] p=0,0894	18,00% [-1,70%; 37,60%] p=0,0727	1,72 [0,94; 3,15] p=0,0769
Standardrisiko	96/258 (37,2%)	NA [NA; NA]	112/256 (43,8%)	NA [9,13; NA]	0,76 [0,54; 1,08] p=0,1313	0,85 [0,69; 1,05] p=0,1321	-6,50% [-15,00%; 1,90%] p=0,1301	0,78 [0,59; 1,02] p=0,0708
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1859								
0	45/78 (57,7%)	4,86 [0,72; NA]	47/98 (48,0%)	11,99 [2,33; NA]	1,48 [0,81; 2,69] p=0,2004	1,20 [0,91; 1,59] p=0,1966	9,70% [-5,00%; 24,50%] p=0,1964	1,32 [0,87; 2,01] p=0,1869
1-2	95/268 (35,4%)	NA [NA; NA]	93/256 (36,3%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,67; 1,38] p=0,8338	0,98 [0,78; 1,23] p=0,8336	-0,90% [-9,10%; 7,30%] p=0,8337	0,93 [0,69; 1,24] p=0,6084
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,2449								
EMA-Population	114/271 (42,1%)	NA [40,97; NA]	103/269 (38,3%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,83; 1,65] p=0,3712	1,10 [0,89; 1,35] p=0,3714	3,80% [-4,50%; 12,00%] p=0,3704	1,07 [0,82; 1,41] p=0,6048
Nicht EMA-Population	26/75 (34,7%)	NA [NA; NA]	37/85 (43,5%)	NA [3,71; NA]	0,69 [0,36; 1,31] p=0,2537	0,80 [0,54; 1,18] p=0,2573	-8,90% [-23,90%; 6,20%] p=0,2490	0,77 [0,47; 1,28] p=0,3169
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7456								
Europa	105/286 (36,7%)	NA [NA; NA]	107/293 (36,5%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,72; 1,41] p=0,9613	1,00 [0,81; 1,25] p=0,9613	0,20% [-7,70%; 8,00%] p=0,9613	1,00 [0,76; 1,31] p=1,0000
andere	35/60 (58,3%)	2,17 [0,95; NA]	33/61 (54,1%)	2,79 [0,82; NA]	1,19 [0,58; 2,44] p=0,6401	1,08 [0,79; 1,48] p=0,6390	4,20% [-13,40%; 21,90%] p=0,6384	0,93 [0,57; 1,51] p=0,7713
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,8436								
weiß	111/293 (37,9%)	NA [NA; NA]	114/302 (37,7%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,72; 1,40] p=0,9728	1,00 [0,82; 1,23] p=0,9728	0,10% [-7,70%; 7,90%] p=0,9728	0,99 [0,76; 1,29] p=0,9525

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	29/53 (54,7%)	3,42 [0,95; NA]	26/52 (50,0%)	10,55 [0,82; NA]	1,21 [0,56; 2,60] p=0,6301	1,09 [0,76; 1,58] p=0,6291	4,70% [-14,40%; 23,80%] p=0,6281	0,96 [0,56; 1,65] p=0,8930
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	120/346 (34,7%)	NA [NA; NA]	134/354 (37,9%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,64; 1,20] p=0,4079	0,92 [0,76; 1,12] p=0,4119	-3,00% [-10,00%; 4,10%] p=0,4116	0,88 [0,68; 1,14] p=0,3350
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,1182								
<65 Jahre	4/36 (11,1%)	NA [NA; NA]	6/24 (25,0%)	NA [11,79; NA]	0,38 [0,09; 1,51] p=0,1608	0,44 [0,14; 1,41] p=0,1688	-13,90% [-34,00%; 6,20%] p=0,1764	0,43 [0,12; 1,54] p=0,1976
65-<75 Jahre	64/208 (30,8%)	NA [NA; NA]	81/224 (36,2%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,53; 1,17] p=0,2363	0,85 [0,65; 1,11] p=0,2377	-5,40% [-14,30%; 3,50%] p=0,2343	0,76 [0,54; 1,06] p=0,1074
≥75 Jahre	52/102 (51,0%)	7,66 [0,56; NA]	47/106 (44,3%)	NA [7,88; NA]	1,31 [0,76; 2,25] p=0,3389	1,15 [0,86; 1,53] p=0,3386	6,60% [-6,90%; 20,20%] p=0,3367	1,22 [0,81; 1,85] p=0,3406
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6684								
männlich	47/159 (29,6%)	NA [NA; NA]	56/166 (33,7%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,52; 1,32] p=0,4194	0,88 [0,64; 1,21] p=0,4198	-4,20% [-14,30%; 5,90%] p=0,4179	0,82 [0,56; 1,22] p=0,3376
weiblich	73/187 (39,0%)	NA [NA; NA]	78/188 (41,5%)	NA [11,83; NA]	0,90 [0,60; 1,36] p=0,6288	0,94 [0,73; 1,20] p=0,6285	-2,50% [-12,40%; 7,50%] p=0,6282	0,89 [0,64; 1,24] p=0,4861
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,1678								
>60 ml/min	56/200 (28,0%)	NA [NA; NA]	73/210 (34,8%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,48; 1,11] p=0,1410	0,81 [0,60; 1,08] p=0,1428	-6,80% [-15,70%; 2,20%] p=0,1389	0,73 [0,51; 1,04] p=0,0840
≤60 ml/min	64/146 (43,8%)	NA [9,27; NA]	61/144 (42,4%)	NA [9,23; NA]	1,06 [0,67; 1,69] p=0,8002	1,03 [0,79; 1,35] p=0,7999	1,50% [-9,90%; 12,90%] p=0,7998	1,02 [0,71; 1,46] p=0,9186

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: $p=0,0833$								
normal	104/301 (34,6%)	NA [NA; NA]	106/303 (35,0%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,70; 1,37] $p=0,9113$	0,99 [0,79; 1,23] $p=0,9112$	-0,40% [-8,00%; 7,20%] $p=0,9112$	0,95 [0,72; 1,25] $p=0,7166$
beeinträchtigt	16/45 (35,6%)	NA [10,35; NA]	28/51 (54,9%)	8,74 [0,72; NA]	0,45 [0,20; 1,03] $p=0,0590$	0,65 [0,41; 1,03] $p=0,0673$	-19,30% [-38,90%; 0,20%] $p=0,0524$	0,53 [0,28; 0,99] $p=0,0483$
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: $p=0,3462$								
I	13/68 (19,1%)	NA [NA; NA]	22/67 (32,8%)	NA [12,19; NA]	0,48 [0,22; 1,07] $p=0,0700$	0,58 [0,32; 1,06] $p=0,0757$	-13,70% [-28,30%; 0,90%] $p=0,0659$	0,53 [0,27; 1,06] $p=0,0734$
II	53/139 (38,1%)	NA [NA; NA]	60/160 (37,5%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,64; 1,64] $p=0,9110$	1,02 [0,76; 1,36] $p=0,9108$	0,60% [-10,40%; 11,70%] $p=0,9109$	0,96 [0,65; 1,40] $p=0,8240$
III	54/139 (38,8%)	NA [NA; NA]	52/127 (40,9%)	NA [11,76; NA]	0,92 [0,56; 1,50] $p=0,7278$	0,95 [0,71; 1,27] $p=0,7272$	-2,10% [-13,90%; 9,70%] $p=0,7273$	0,90 [0,61; 1,32] $p=0,5810$
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: $p=0,5677$								
IgG	71/204 (34,8%)	NA [NA; NA]	81/217 (37,3%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,60; 1,33] $p=0,5905$	0,93 [0,72; 1,20] $p=0,5905$	-2,50% [-11,70%; 6,60%] $p=0,5898$	0,86 [0,62; 1,20] $p=0,3768$
nicht-IgG	32/81 (39,5%)	NA [10,35; NA]	32/83 (38,6%)	NA [11,76; NA]	1,04 [0,56; 1,95] $p=0,9009$	1,02 [0,70; 1,50] $p=0,9006$	1,00% [-14,00%; 15,90%] $p=0,9006$	1,03 [0,62; 1,70] $p=0,9105$
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: $p=0,7320$								
Hochrisiko	16/53 (30,2%)	NA [NA; NA]	17/44 (38,6%)	NA [7,88; NA]	0,69 [0,29; 1,60] $p=0,3844$	0,78 [0,45; 1,36] $p=0,3822$	-8,40% [-27,40%; 10,50%] $p=0,3827$	0,75 [0,38; 1,50] $p=0,4166$
Standardrisiko	91/258 (35,3%)	NA [NA; NA]	100/256 (39,1%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,59; 1,22] $p=0,3743$	0,90 [0,72; 1,13] $p=0,3743$	-3,80% [-12,10%; 4,60%] $p=0,3735$	0,82 [0,61; 1,10] $p=0,1847$
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: $p=0,4742$								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
0	26/78 (33,3%)	NA [NA; NA]	40/98 (40,8%)	NA [11,01; NA]	0,72 [0,39; 1,35] p=0,3097	0,82 [0,55; 1,21] p=0,3139	-7,50% [-21,80%; 6,80%] p=0,3046	0,74 [0,44; 1,22] p=0,2351
1-2	94/268 (35,1%)	NA [NA; NA]	94/256 (36,7%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,65; 1,33] p=0,6952	0,95 [0,76; 1,20] p=0,6949	-1,60% [-9,90%; 6,60%] p=0,6949	0,91 [0,68; 1,22] p=0,5183
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,2128								
EMA-Population	99/271 (36,5%)	NA [NA; NA]	101/269 (37,5%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,68; 1,36] p=0,8072	0,97 [0,78; 1,21] p=0,8071	-1,00% [-9,20%; 7,10%] p=0,8070	0,93 [0,70; 1,24] p=0,6184
Nicht EMA-Population	21/75 (28,0%)	NA [NA; NA]	33/85 (38,8%)	NA [10,45; NA]	0,61 [0,32; 1,19] p=0,1498	0,72 [0,46; 1,13] p=0,1550	-10,80% [-25,30%; 3,70%] p=0,1438	0,64 [0,36; 1,11] p=0,1121
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3856								
Europa	88/286 (30,8%)	NA [NA; NA]	105/293 (35,8%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,56; 1,13] p=0,1964	0,86 [0,68; 1,08] p=0,1973	-5,10% [-12,70%; 2,60%] p=0,1951	0,80 [0,60; 1,07] p=0,1341
andere	32/60 (53,3%)	7,66 [0,59; NA]	29/61 (47,5%)	11,79 [1,18; NA]	1,26 [0,62; 2,58] p=0,5257	1,12 [0,79; 1,60] p=0,5247	5,80% [-12,00%; 23,60%] p=0,5233	1,07 [0,64; 1,79] p=0,8020
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,4040								
weiß	94/293 (32,1%)	NA [NA; NA]	111/302 (36,8%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,58; 1,14] p=0,2308	0,87 [0,70; 1,09] p=0,2316	-4,70% [-12,30%; 3,00%] p=0,2297	0,81 [0,61; 1,07] p=0,1402
andere	26/53 (49,1%)	NA [0,59; NA]	23/52 (44,2%)	NA [1,18; NA]	1,21 [0,56; 2,62] p=0,6219	1,11 [0,74; 1,67] p=0,6209	4,80% [-14,20%; 23,90%] p=0,6198	1,08 [0,61; 1,92] p=0,7939
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	210/346 (60,7%)	2,10 [1,08; 7,66]	218/354 (61,6%)	2,10 [1,15; 3,58]	0,97 [0,71; 1,32] p=0,8277	0,99 [0,88; 1,11] p=0,8281	-0,80% [-7,90%; 6,30%] p=0,8280	0,98 [0,81; 1,20] p=0,8784

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,1187								
<65 Jahre	14/36 (38,9%)	NA [8,97; NA]	13/24 (54,2%)	5,21 [0,95; NA]	0,54 [0,19; 1,53] p=0,2478	0,72 [0,41; 1,25] p=0,2381	-15,30% [-40,80%; 10,20%] p=0,2405	0,61 [0,28; 1,32] p=0,2094
65-<75 Jahre	117/208 (56,3%)	7,59 [1,18; 39,33]	132/224 (58,9%)	2,10 [1,15; 9,00]	0,90 [0,61; 1,31] p=0,5739	0,95 [0,81; 1,12] p=0,5741	-2,70% [-12,00%; 6,60%] p=0,5734	0,90 [0,70; 1,17] p=0,4420
≥ 75 Jahre	79/102 (77,5%)	0,51 [0,49; 0,92]	73/106 (68,9%)	1,07 [0,72; 2,79]	1,55 [0,83; 2,89] p=0,1640	1,13 [0,95; 1,33] p=0,1639	8,60% [-3,40%; 20,60%] p=0,1602	1,30 [0,93; 1,82] p=0,1203
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7663								
männlich	85/159 (53,5%)	9,00 [1,18; NA]	92/166 (55,4%)	3,42 [1,18; NA]	0,92 [0,60; 1,43] p=0,7229	0,96 [0,79; 1,18] p=0,7227	-2,00% [-12,80%; 8,90%] p=0,7224	0,95 [0,70; 1,29] p=0,7451
weiblich	125/187 (66,8%)	1,18 [0,56; 4,73]	126/188 (67,0%)	1,18 [0,95; 2,33]	0,99 [0,65; 1,52] p=0,9711	1,00 [0,86; 1,15] p=0,9710	-0,20% [-9,70%; 9,30%] p=0,9710	0,98 [0,76; 1,27] p=0,8740
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,1089								
>60 ml/min	105/200 (52,5%)	10,09 [3,42; NA]	121/210 (57,6%)	2,33 [1,18; 9,00]	0,81 [0,55; 1,20] p=0,2981	0,91 [0,76; 1,09] p=0,2990	-5,10% [-14,70%; 4,50%] p=0,2970	0,84 [0,65; 1,10] p=0,2182
≤ 60 ml/min	105/146 (71,9%)	0,72 [0,49; 1,18]	97/144 (67,4%)	1,15 [0,95; 2,37]	1,24 [0,75; 2,05] p=0,3995	1,07 [0,92; 1,24] p=0,3996	4,60% [-6,00%; 15,10%] p=0,3983	1,15 [0,86; 1,53] p=0,3502
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,7312								
normal	181/301 (60,1%)	2,27 [1,15; 7,79]	186/303 (61,4%)	2,10 [1,15; 5,55]	0,95 [0,68; 1,31] p=0,7527	0,98 [0,86; 1,11] p=0,7525	-1,30% [-9,00%; 6,50%] p=0,7524	0,95 [0,77; 1,18] p=0,6465
beeinträchtigt	29/45 (64,4%)	0,72 [0,49; 11,76]	32/51 (62,7%)	0,95 [0,49; 9,00]	1,08 [0,47; 2,48] p=0,8637	1,03 [0,76; 1,39] p=0,8628	1,70% [-17,60%; 21,00%] p=0,8628	1,09 [0,65; 1,82] p=0,7535
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8744								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
I	32/68 (47,1%)	NA [4,76; NA]	33/67 (49,3%)	9,23 [2,10; NA]	0,92 [0,47; 1,80] p=0,7993	0,95 [0,67; 1,36] p=0,7986	-2,20% [-19,00%; 14,70%] p=0,7985	0,88 [0,54; 1,44] p=0,6109
II	88/139 (63,3%)	1,22 [0,53; 7,66]	104/160 (65,0%)	1,22 [0,95; 3,71]	0,93 [0,58; 1,49] p=0,7614	0,97 [0,82; 1,16] p=0,7614	-1,70% [-12,60%; 9,20%] p=0,7611	0,98 [0,73; 1,32] p=0,9129
III	90/139 (64,7%)	0,82 [0,49; 6,01]	81/127 (63,8%)	1,05 [0,72; 2,37]	1,04 [0,63; 1,72] p=0,8694	1,01 [0,85; 1,22] p=0,8693	1,00% [-10,60%; 12,50%] p=0,8692	1,01 [0,74; 1,38] p=0,9610
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,0989								
IgG	116/204 (56,9%)	6,04 [1,08; 15,21]	134/217 (61,8%)	2,00 [0,95; 3,71]	0,82 [0,55; 1,21] p=0,3080	0,92 [0,79; 1,08] p=0,3090	-4,90% [-14,30%; 4,50%] p=0,3071	0,83 [0,64; 1,08] p=0,1629
nicht-IgG	54/81 (66,7%)	1,15 [0,49; 7,59]	50/83 (60,2%)	3,25 [1,15; 9,23]	1,32 [0,70; 2,50] p=0,3945	1,11 [0,88; 1,40] p=0,3938	6,40% [-8,30%; 21,10%] p=0,3917	1,30 [0,87; 1,94] p=0,1986
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,0002								
Hochrisiko	41/53 (77,4%)	0,49 [0,46; 1,48]	22/44 (50,0%)	9,00 [0,72; NA]	3,42 [1,43; 8,18] p=0,0052	1,55 [1,11; 2,15] p=0,0094	27,40% [8,80%; 45,90%] p=0,0039	2,19 [1,29; 3,74] p=0,0039
Standardrisiko	147/258 (57,0%)	6,80 [1,38; 11,99]	175/256 (68,4%)	1,15 [0,95; 2,10]	0,61 [0,43; 0,88] p=0,0077	0,83 [0,73; 0,95] p=0,0081	-11,40% [-19,70%; -3,10%] p=0,0072	0,71 [0,57; 0,89] p=0,0035
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2239								
0	55/78 (70,5%)	0,87 [0,49; 3,52]	63/98 (64,3%)	2,00 [0,72; 6,24]	1,33 [0,70; 2,52] p=0,3840	1,10 [0,89; 1,35] p=0,3787	6,20% [-7,60%; 20,10%] p=0,3789	1,23 [0,85; 1,80] p=0,2754
1-2	155/268 (57,8%)	6,01 [1,18; 11,70]	155/256 (60,5%)	2,10 [1,05; 6,24]	0,89 [0,63; 1,27] p=0,5284	0,95 [0,83; 1,10] p=0,5278	-2,70% [-11,10%; 5,70%] p=0,5277	0,91 [0,72; 1,14] p=0,3952
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,1800								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EMA-Population	170/271 (62,7%)	2,00 [0,95; 6,41]	164/269 (61,0%)	2,10 [1,05; 6,24]	1,08 [0,76; 1,52] p=0,6733	1,03 [0,90; 1,18] p=0,6731	1,80% [-6,40%; 10,00%] p=0,6730	1,03 [0,82; 1,28] p=0,8025
Nicht EMA-Population	40/75 (53,3%)	7,79 [0,72; NA]	54/85 (63,5%)	1,68 [0,95; 6,24]	0,66 [0,35; 1,24] p=0,1925	0,84 [0,64; 1,09] p=0,1974	-10,20% [-25,40%; 5,00%] p=0,1897	0,77 [0,51; 1,18] p=0,2357
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1534								
Europa	159/286 (55,6%)	7,79 [2,10; 15,21]	174/293 (59,4%)	2,33 [1,18; 7,29]	0,86 [0,62; 1,19] p=0,3566	0,94 [0,81; 1,08] p=0,3569	-3,80% [-11,80%; 4,30%] p=0,3559	0,90 [0,72; 1,13] p=0,3618
andere	51/60 (85,0%)	0,49 [0,49; 0,53]	44/61 (72,1%)	0,69 [0,46; 1,18]	2,19 [0,89; 5,40] p=0,0862	1,18 [0,98; 1,42] p=0,0883	12,90% [-1,60%; 27,30%] p=0,0805	1,26 [0,82; 1,92] p=0,2950
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,1153								
weiß	167/293 (57,0%)	7,66 [2,10; 11,70]	182/302 (60,3%)	2,10 [1,18; 6,24]	0,87 [0,63; 1,21] p=0,4187	0,95 [0,83; 1,08] p=0,4189	-3,30% [-11,20%; 4,60%] p=0,4181	0,90 [0,72; 1,11] p=0,3261
andere	43/53 (81,1%)	0,49 [0,46; 0,53]	36/52 (69,2%)	0,67 [0,46; 3,25]	1,91 [0,77; 4,73] p=0,1598	1,17 [0,94; 1,47] p=0,1631	11,90% [-4,50%; 28,30%] p=0,1544	1,33 [0,84; 2,12] p=0,2250
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	12/346 (3,5%)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7%)	NA [NA; NA]	2,08 [0,78; 5,58] p=0,1372	2,04 [0,78; 5,30] p=0,1449	1,80% [-0,60%; 4,10%] p=0,1389	1,24 [0,43; 3,60] p=0,6922
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,5699								
<65 Jahre	0/36 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20% [-12,20%; 3,80%] p=0,3070	NA [NA; NA] p=0,9984
65-<75 Jahre	4/208 (1,9%)	NA [NA; NA]	3/224 (1,3%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,32; 6,53] p=0,6315	1,44 [0,33; 6,34] p=0,6330	0,60% [-1,80%; 3,00%] p=0,6332	0,65 [0,11; 3,87] p=0,6331

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥75 Jahre	8/102 (7,8%)	NA [NA; NA]	2/106 (1,9%)	NA [NA; NA]	4,43 [0,92; 21,37] p=0,0452	4,16 [0,90; 19,11] p=0,0672	6,00% [0,10%; 11,80%] p=0,0450	2,81 [0,57; 13,87] p=0,2045
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9888								
männlich	6/159 (3,8%)	NA [NA; NA]	0/166 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80% [0,80%; 6,70%] p=0,0125	NA [NA; NA] NA
weiblich	6/187 (3,2%)	NA [NA; NA]	6/188 (3,2%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,32; 3,18] p=0,9925	1,00 [0,33; 3,06] p=0,9925	0,00% [-3,50%; 3,60%] p=0,9925	0,47 [0,12; 1,85] p=0,2834
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,4059								
normal	10/301 (3,3%)	NA [NA; NA]	4/303 (1,3%)	NA [NA; NA]	2,57 [0,80; 8,28] p=0,1023	2,52 [0,80; 7,94] p=0,1153	2,00% [-0,40%; 4,40%] p=0,1018	1,39 [0,39; 4,91] p=0,6093
beeinträchtigt	2/45 (4,4%)	NA [NA; NA]	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,15; 8,44] p=0,8987	1,13 [0,17; 7,72] p=0,8983	0,50% [-7,50%; 8,60%] p=0,8986	0,91 [0,13; 6,52] p=0,9227
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,9099								
IgG	7/204 (3,4%)	NA [NA; NA]	4/217 (1,8%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,55; 6,56] p=0,3079	1,86 [0,55; 6,26] p=0,3156	1,60% [-1,50%; 4,70%] p=0,3111	0,74 [0,17; 3,26] p=0,6905
nicht-IgG	4/81 (4,9%)	NA [NA; NA]	2/83 (2,4%)	NA [NA; NA]	2,10 [0,38; 11,82] p=0,3899	2,05 [0,39; 10,88] p=0,3996	2,50% [-3,20%; 8,30%] p=0,3893	1,78 [0,33; 9,73] p=0,5052
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,9910								
Hochrisiko	2/53 (3,8%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80% [-1,40%; 8,90%] p=0,1494	NA [NA; NA] NA
Standardrisiko	9/258 (3,5%)	NA [NA; NA]	5/256 (2,0%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,60; 5,49] p=0,2855	1,79 [0,61; 5,26] p=0,2923	1,50% [-1,30%; 4,30%] p=0,2839	0,90 [0,26; 3,08] p=0,8613
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9910								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
0	3/78 (3,8%)	NA [NA; NA]	0/98 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80% [-0,40%; 8,10%] p=0,0773	NA [NA; NA] NA
1-2	9/268 (3,4%)	NA [NA; NA]	6/256 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,51; 4,13] p=0,4868	1,43 [0,52; 3,97] p=0,4889	1,00% [-1,80%; 3,90%] p=0,4844	1,00 [0,34; 2,97] p=0,9983
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,9924								
EMA-Population	11/271 (4,1%)	NA [NA; NA]	6/269 (2,2%)	NA [NA; NA]	1,85 [0,68; 5,09] p=0,2241	1,82 [0,68; 4,85] p=0,2313	1,80% [-1,10%; 4,80%] p=0,2226	1,05 [0,35; 3,12] p=0,9281
Nicht EMA- Population	1/75 (1,3%)	NA [NA; NA]	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,30% [-1,30%; 3,90%] p=0,3141	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5416								
Europa	8/286 (2,8%)	NA [NA; NA]	5/293 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,54; 5,13] p=0,3762	1,64 [0,54; 4,95] p=0,3809	1,10% [-1,30%; 3,50%] p=0,3768	1,33 [0,42; 4,18] p=0,6284
andere	4/60 (6,7%)	NA [NA; NA]	1/61 (1,6%)	NA [NA; NA]	4,29 [0,47; 39,51] p=0,1665	4,07 [0,47; 35,34] p=0,2035	5,00% [-2,00%; 12,10%] p=0,1634	0,90 [0,06; 13,10] p=0,9388
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,9903								
weiß	10/293 (3,4%)	NA [NA; NA]	6/302 (2,0%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,63; 4,86] p=0,2827	1,72 [0,63; 4,67] p=0,2886	1,40% [-1,20%; 4,00%] p=0,2837	1,11 [0,38; 3,30] p=0,8478
andere	2/53 (3,8%)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80% [-1,40%; 8,90%] p=0,1494	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≤60 ml/min								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	7/346 (2,0%)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,40; 3,68] p=0,7272	1,21 [0,42; 3,52] p=0,7269	0,40% [-1,60%; 2,30%] p=0,7274	0,60 [0,17; 2,14] p=0,4312
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,5609								
normal	5/301 (1,7%)	NA [NA; NA]	5/303 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,29; 3,51] p=0,9916	1,01 [0,29; 3,44] p=0,9916	0,00% [-2,00%; 2,00%] p=0,9916	0,78 [0,21; 2,89] p=0,7050
beeinträchtigt	2/45 (4,4%)	NA [NA; NA]	1/51 (2,0%)	NA [NA; NA]	2,33 [0,20; 26,54] p=0,4875	2,27 [0,21; 24,17] p=0,4980	2,50% [-4,60%; 9,60%] p=0,4943	NA [NA; NA] p=0,9961
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9924								
0	2/78 (2,6%)	NA [NA; NA]	0/98 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,60% [-0,90%; 6,10%] p=0,1519	NA [NA; NA] NA
1-2	5/268 (1,9%)	NA [NA; NA]	6/256 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,24; 2,63] p=0,7030	0,80 [0,25; 2,58] p=0,7034	-0,50% [-2,90%; 2,00%] p=0,7034	0,46 [0,11; 1,82] p=0,2671
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,9256								
EMA-Population	6/271 (2,2%)	NA [NA; NA]	5/269 (1,9%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,36; 3,96] p=0,7703	1,19 [0,37; 3,86] p=0,7704	0,40% [-2,00%; 2,70%] p=0,7700	0,77 [0,20; 2,85] p=0,6906
Nicht EMA-Population	1/75 (1,3%)	NA [NA; NA]	1/85 (1,2%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,07; 18,47] p=0,9292	1,13 [0,07; 17,81] p=0,9290	0,20% [-3,30%; 3,60%] p=0,9293	NA [NA; NA] p=0,9975
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	10/346 (2,9%)	NA [NA; NA]	18/354 (5,1%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,26; 1,22] p=0,1413	0,57 [0,27; 1,22] p=0,1477	-2,20% [-5,10%; 0,70%] p=0,1395	0,55 [0,25; 1,19] p=0,1275
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,6267								
<65 Jahre	2/36 (5,6%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,60% [-1,90%; 13,00%] p=0,1456	NA [NA; NA] NA

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
65-<75 Jahre	6/208 (2,9%)	NA [NA; NA]	10/224 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,23; 1,78] p=0,3856	0,65 [0,24; 1,75] p=0,3893	-1,60% [-5,10%; 2,00%] p=0,3810	0,58 [0,21; 1,61] p=0,2989
≥75 Jahre	2/102 (2,0%)	NA [NA; NA]	8/106 (7,5%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,05; 1,18] p=0,0604	0,26 [0,06; 1,19] p=0,0833	-5,60% [-11,30%; 0,10%] p=0,0549	0,24 [0,05; 1,15] p=0,0750
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1167								
männlich	3/159 (1,9%)	NA [NA; NA]	11/166 (6,6%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,07; 0,99] p=0,0357	0,28 [0,08; 1,00] p=0,0503	-4,70% [-9,10%; -0,40%] p=0,0321	0,26 [0,07; 0,93] p=0,0380
weiblich	7/187 (3,7%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,35; 2,92] p=0,9919	1,00 [0,36; 2,81] p=0,9919	0,00% [-3,80%; 3,90%] p=0,9919	0,96 [0,34; 2,75] p=0,9448
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,3357								
>60 ml/min	4/200 (2,0%)	NA [NA; NA]	11/210 (5,2%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,12; 1,18] p=0,0812	0,38 [0,12; 1,18] p=0,0943	-3,20% [-6,80%; 0,30%] p=0,0766	0,36 [0,11; 1,12] p=0,0777
≤60 ml/min	6/146 (4,1%)	NA [NA; NA]	7/144 (4,9%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,28; 2,56] p=0,7575	0,84 [0,29; 2,45] p=0,7574	-0,80% [-5,50%; 4,00%] p=0,7572	0,79 [0,27; 2,35] p=0,6723
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,2279								
normal	8/301 (2,7%)	NA [NA; NA]	17/303 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,20; 1,08] p=0,0688	0,47 [0,21; 1,08] p=0,0759	-3,00% [-6,10%; 0,20%] p=0,0674	0,44 [0,19; 1,03] p=0,0581
beeinträchtigt	2/45 (4,4%)	NA [NA; NA]	1/51 (2,0%)	NA [NA; NA]	2,33 [0,20; 26,54] p=0,4875	2,27 [0,21; 24,17] p=0,4980	2,50% [-4,60%; 9,60%] p=0,4943	2,08 [0,19; 23,06] p=0,5495
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1377								
I	1/68 (1,5%)	NA [NA; NA]	4/67 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,03; 2,16] p=0,1679	0,25 [0,03; 2,15] p=0,2047	-4,50% [-10,90%; 1,90%] p=0,1651	0,23 [0,03; 2,01] p=0,1819

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
II	3/139 (2,2%)	NA [NA; NA]	11/160 (6,9%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,08; 1,09] p=0,0546	0,31 [0,09; 1,10] p=0,0707	-4,70% [-9,30%; -0,10%] p=0,0447	0,30 [0,08; 1,07] p=0,0629
III	6/139 (4,3%)	NA [NA; NA]	3/127 (2,4%)	NA [NA; NA]	1,86 [0,46; 7,62] p=0,3794	1,83 [0,47; 7,15] p=0,3866	2,00% [-2,30%; 6,20%] p=0,3717	1,69 [0,42; 6,77] p=0,4568
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7978								
IgG	7/204 (3,4%)	NA [NA; NA]	11/217 (5,1%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,25; 1,75] p=0,4070	0,68 [0,27; 1,71] p=0,4099	-1,60% [-5,50%; 2,20%] p=0,4034	0,62 [0,24; 1,61] p=0,3277
nicht-IgG	2/81 (2,5%)	NA [NA; NA]	4/83 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,09; 2,81] p=0,4243	0,51 [0,10; 2,72] p=0,4324	-2,40% [-8,10%; 3,40%] p=0,4202	0,50 [0,09; 2,73] p=0,4222
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,9905								
Hochrisiko	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-9,10% [-17,60%; -0,60%] p=0,0359	NA [NA; NA] p=0,9949
Standardrisiko	9/258 (3,5%)	NA [NA; NA]	12/256 (4,7%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,30; 1,78] p=0,4927	0,74 [0,32; 1,74] p=0,4940	-1,20% [-4,60%; 2,20%] p=0,4923	0,69 [0,29; 1,64] p=0,3994
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5657								
0	1/78 (1,3%)	NA [NA; NA]	4/98 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,03; 2,79] p=0,2681	0,31 [0,04; 2,75] p=0,2958	-2,80% [-7,40%; 1,80%] p=0,2375	0,30 [0,03; 2,66] p=0,2775
1-2	9/268 (3,4%)	NA [NA; NA]	14/256 (5,5%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,26; 1,41] p=0,2389	0,61 [0,27; 1,39] p=0,2436	-2,10% [-5,60%; 1,40%] p=0,2403	0,57 [0,25; 1,32] p=0,1921
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,4459								
EMA-Population	8/271 (3,0%)	NA [NA; NA]	16/269 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,20; 1,14] p=0,0915	0,50 [0,22; 1,14] p=0,0988	-3,00% [-6,50%; 0,50%] p=0,0907	0,46 [0,20; 1,07] p=0,0721

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA- Population	2/75 (2,7%)	NA [NA; NA]	2/85 (2,4%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,16; 8,28] p=0,8994	1,13 [0,16; 7,85] p=0,8991	0,30% [-4,60%; 5,20%] p=0,8994	1,09 [0,15; 7,76] p=0,9293
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3794								
Europa	9/286 (3,1%)	NA [NA; NA]	14/293 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,28; 1,52] p=0,3154	0,66 [0,29; 1,50] p=0,3190	-1,60% [-4,80%; 1,50%] p=0,3134	0,63 [0,27; 1,45] p=0,2768
andere	1/60 (1,7%)	NA [NA; NA]	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,03; 2,23] p=0,1784	0,25 [0,03; 2,21] p=0,2143	-4,90% [-11,90%; 2,10%] p=0,1712	0,21 [0,02; 1,88] p=0,1623
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,5667								
weiß	9/293 (3,1%)	NA [NA; NA]	15/302 (5,0%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,26; 1,41] p=0,2405	0,62 [0,28; 1,39] p=0,2452	-1,90% [-5,00%; 1,30%] p=0,2379	0,59 [0,26; 1,34] p=0,2059
andere	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	3/52 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,03; 3,12] p=0,3011	0,33 [0,04; 3,04] p=0,3261	-3,90% [-11,20%; 3,40%] p=0,2985	0,27 [0,03; 2,62] p=0,2600
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - COVID-19								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA- Population								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Region								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤ 60 ml/min								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥ 75 Jahre								
<65 Jahre								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA- Population								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
III								
I								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse – Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht-EMA- Population								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Hochrisiko								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤ 60 ml/min								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥ 75 Jahre								
<65 Jahre								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	24/346 (6,9%)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7%)	NA [NA; NA]	4,36 [1,75; 10,87] p=0,0007	4,05 [1,68; 9,76] p=0,0018	5,20% [2,20%; 8,20%] p=0,0006	2,34 [0,90; 6,09] p=0,0823
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,4071								
<65 Jahre	2/36 (5,6%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,60% [-1,90%; 13,00%] p=0,1456	NA [NA; NA] NA
65-<75 Jahre	12/208 (5,8%)	NA [NA; NA]	5/224 (2,2%)	NA [NA; NA]	2,68 [0,93; 7,75] p=0,0591	2,58 [0,93; 7,21] p=0,0697	3,50% [-0,20%; 7,20%] p=0,0618	1,03 [0,30; 3,56] p=0,9639
≥ 75 Jahre	10/102 (9,8%)	NA [NA; NA]	1/106 (0,9%)	NA [NA; NA]	11,41 [1,43; 90,86] p=0,0044	10,39 [1,35; 79,73] p=0,0243	8,90% [2,80%; 14,90%] p=0,0041	7,18 [0,88; 58,48] p=0,0654

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: $p=0,1504$								
männlich	12/159 (7,5%)	NA [NA; NA]	1/166 (0,6%)	NA [NA; NA]	13,47 [1,73; 104,85] $p=0,0014$	12,53 [1,65; 95,24] $p=0,0146$	6,90% [2,70%; 11,20%] $p=0,0014$	8,97 [1,14; 70,97] $p=0,0375$
weiblich	12/187 (6,4%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	2,51 [0,87; 7,27] $p=0,0807$	2,41 [0,87; 6,71] $p=0,0916$	3,80% [-0,40%; 8,00%] $p=0,0794$	0,98 [0,28; 3,40] $p=0,9793$
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: $p=0,7662$								
>60 ml/min	17/200 (8,5%)	NA [NA; NA]	4/210 (1,9%)	NA [NA; NA]	4,78 [1,58; 14,48] $p=0,0025$	4,46 [1,53; 13,03] $p=0,0062$	6,60% [2,30%; 10,90%] $p=0,0026$	2,33 [0,72; 7,58] $p=0,1603$
≤ 60 ml/min	7/146 (4,8%)	NA [NA; NA]	2/144 (1,4%)	NA [NA; NA]	3,58 [0,73; 17,51] $p=0,0951$	3,45 [0,73; 16,34] $p=0,1183$	3,40% [-0,60%; 7,40%] $p=0,0917$	2,31 [0,45; 11,90] $p=0,3189$
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: $p=0,9603$								
normal	20/301 (6,6%)	NA [NA; NA]	5/303 (1,7%)	NA [NA; NA]	4,24 [1,57; 11,46] $p=0,0021$	4,03 [1,53; 10,59] $p=0,0047$	5,00% [1,80%; 8,20%] $p=0,0019$	2,36 [0,83; 6,72] $p=0,1066$
beeinträchtigt	4/45 (8,9%)	NA [NA; NA]	1/51 (2,0%)	NA [NA; NA]	4,88 [0,53; 45,36] $p=0,1294$	4,53 [0,53; 39,09] $p=0,1691$	6,90% [-2,20%; 16,10%] $p=0,1375$	2,08 [0,19; 23,02] $p=0,5488$
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: $p=0,2153$								
I	4/68 (5,9%)	NA [NA; NA]	2/67 (3,0%)	NA [NA; NA]	2,03 [0,36; 11,48] $p=0,4158$	1,97 [0,37; 10,40] $p=0,4242$	2,90% [-4,00%; 9,80%] $p=0,4118$	1,45 [0,24; 8,69] $p=0,6856$
II	13/139 (9,4%)	NA [NA; NA]	1/160 (0,6%)	NA [NA; NA]	16,41 [2,12; 127,09] $p=0,0004$	14,96 [1,98; 112,94] $p=0,0087$	8,70% [3,70%; 13,70%] $p=0,0006$	7,83 [0,96; 63,71] $p=0,0542$
III	7/139 (5,0%)	NA [NA; NA]	3/127 (2,4%)	NA [NA; NA]	2,19 [0,55; 8,66] $p=0,2531$	2,13 [0,56; 8,07] $p=0,2649$	2,70% [-1,80%; 7,20%] $p=0,2435$	1,19 [0,27; 5,34] $p=0,8178$
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: $p=0,8567$								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
IgG	10/204 (4,9%)	NA [NA; NA]	4/217 (1,8%)	NA [NA; NA]	2,75 [0,85; 8,89] p=0,0806	2,66 [0,85; 8,35] p=0,0937	3,10% [-0,40%; 6,50%] p=0,0833	1,01 [0,25; 4,05] p=0,9858
nicht-IgG	6/81 (7,4%)	NA [NA; NA]	2/83 (2,4%)	NA [NA; NA]	3,24 [0,63; 16,55] p=0,1386	3,07 [0,64; 14,79] p=0,1611	5,00% [-1,60%; 11,60%] p=0,1371	2,59 [0,50; 13,43] p=0,2580
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Zytopogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,8047								
Hochrisiko	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	2,58 [0,26; 25,72] p=0,4059	2,49 [0,27; 23,11] p=0,4220	3,40% [-4,20%; 11,00%] p=0,3837	2,52 [0,26; 24,36] p=0,4239
Standardrisiko	19/258 (7,4%)	NA [NA; NA]	4/256 (1,6%)	NA [NA; NA]	5,01 [1,68; 14,94] p=0,0015	4,71 [1,63; 13,66] p=0,0043	5,80% [2,30%; 9,30%] p=0,0013	2,11 [0,65; 6,85] p=0,2151
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2715								
0	9/78 (11,5%)	NA [NA; NA]	1/98 (1,0%)	NA [NA; NA]	12,65 [1,57; 102,18] p=0,0028	11,31 [1,46; 87,35] p=0,0201	10,50% [3,20%; 17,90%] p=0,0051	4,83 [0,54; 43,30] p=0,1594
1-2	15/268 (5,6%)	NA [NA; NA]	5/256 (2,0%)	NA [NA; NA]	2,98 [1,07; 8,31] p=0,0297	2,87 [1,06; 7,77] p=0,0386	3,60% [0,40%; 6,90%] p=0,0271	1,85 [0,63; 5,43] p=0,2613
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,2422								
EMA-Population	21/271 (7,7%)	NA [NA; NA]	4/269 (1,5%)	NA [NA; NA]	5,57 [1,88; 16,44] p=0,0005	5,21 [1,81; 14,98] p=0,0022	6,30% [2,80%; 9,80%] p=0,0004	2,91 [0,94; 9,03] p=0,0650
Nicht EMA-Population	3/75 (4,0%)	NA [NA; NA]	2/85 (2,4%)	NA [NA; NA]	1,73 [0,28; 10,64] p=0,5514	1,70 [0,29; 9,90] p=0,5550	1,60% [-3,80%; 7,10%] p=0,5559	1,08 [0,15; 7,67] p=0,9393
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7937								
Europa	17/286 (5,9%)	NA [NA; NA]	4/293 (1,4%)	NA [NA; NA]	4,57 [1,52; 13,74] p=0,0032	4,35 [1,48; 12,78] p=0,0074	4,60% [1,50%; 7,60%] p=0,0032	2,27 [0,70; 7,37] p=0,1736

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	7/60 (11,7%)	NA [NA; NA]	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	3,90 [0,78; 19,58] p=0,0800	3,56 [0,77; 16,44] p=0,1041	8,40% [-0,90%; 17,70%] p=0,0762	2,32 [0,45; 12,06] p=0,3160
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,6250								
weiß	18/293 (6,1%)	NA [NA; NA]	4/302 (1,3%)	NA [NA; NA]	4,88 [1,63; 14,59] p=0,0019	4,64 [1,59; 13,54] p=0,0050	4,80% [1,80%; 7,90%] p=0,0019	2,53 [0,79; 8,08] p=0,1168
andere	6/53 (11,3%)	NA [NA; NA]	2/52 (3,8%)	NA [NA; NA]	3,19 [0,61; 16,60] p=0,1509	2,94 [0,62; 13,92] p=0,1733	7,50% [-2,50%; 17,50%] p=0,1431	1,80 [0,33; 9,91] p=0,5007

Tabelle 4-233 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Region								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	105/346 (30,3%)	NA [79,64; NA]	43/354 (12,1%)	41,13 [NA; NA]	3,24 [2,17; 4,83] p<0,0001	2,50 [1,81; 3,44] p<0,0001	18,20% [12,30%; 24,10%] p<0,0001	1,79 [1,23; 2,61] p=0,0024
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,9539								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
<65 Jahre	8/36 (22,2%)	NA [52,47; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	3,14 [0,60; 16,32] p=0,1608	2,67 [0,62; 11,49] p=0,1882	13,90% [-3,60%; 31,40%] p=0,1201	1,83 [0,36; 9,46] p=0,4687
65-<75 Jahre	62/208 (29,8%)	NA [83,25; NA]	24/224 (10,7%)	41,13 [NA; NA]	3,54 [2,11; 5,94] p<0,0001	2,78 [1,81; 4,28] p<0,0001	19,10% [11,70%; 26,50%] p<0,0001	1,98 [1,20; 3,26] p=0,0072
≥75 Jahre	35/102 (34,3%)	79,64 [45,37; NA]	17/106 (16,0%)	NA [NA; NA]	2,73 [1,41; 5,29] p=0,0024	2,14 [1,28; 3,57] p=0,0036	18,30% [6,70%; 29,80%] p=0,0019	1,55 [0,84; 2,87] p=0,1646
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6424								
männlich	48/159 (30,2%)	NA [76,29; NA]	22/166 (13,3%)	41,13 [NA; NA]	2,83 [1,61; 4,97] p=0,0002	2,28 [1,45; 3,59] p=0,0004	16,90% [8,10%; 25,70%] p=0,0002	1,83 [1,08; 3,09] p=0,0245
weiblich	57/187 (30,5%)	NA [63,28; NA]	21/188 (11,2%)	NA [NA; NA]	3,49 [2,01; 6,05] p<0,0001	2,73 [1,73; 4,31] p<0,0001	19,30% [11,30%; 27,30%] p<0,0001	1,75 [1,02; 3,01] p=0,0407
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,9214								
>60 ml/min	59/200 (29,5%)	NA [76,81; NA]	25/210 (11,9%)	41,13 [NA; NA]	3,10 [1,85; 5,19] p<0,0001	2,48 [1,62; 3,79] p<0,0001	17,60% [9,90%; 25,30%] p<0,0001	1,71 [1,04; 2,82] p=0,0356
≤60 ml/min	46/146 (31,5%)	NA [62,46; NA]	18/144 (12,5%)	NA [NA; NA]	3,22 [1,76; 5,90] p<0,0001	2,52 [1,54; 4,13] p=0,0002	19,00% [9,70%; 28,30%] p<0,0001	1,89 [1,07; 3,35] p=0,0286
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,0549								
normal	94/301 (31,2%)	NA [83,25; NA]	33/303 (10,9%)	41,13 [NA; NA]	3,71 [2,40; 5,75] p<0,0001	2,87 [1,99; 4,12] p<0,0001	20,30% [14,00%; 26,60%] p<0,0001	2,13 [1,40; 3,23] p=0,0004
beeinträchtigt	11/45 (24,4%)	NA [59,73; NA]	10/51 (19,6%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,50; 3,50] p=0,5693	1,25 [0,58; 2,66] p=0,5680	4,80% [-11,80%; 21,50%] p=0,5685	0,64 [0,23; 1,77] p=0,3900
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7668								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
I	17/68 (25,0%)	NA [76,29; NA]	8/67 (11,9%)	41,13 [NA; NA]	2,46 [0,98; 6,17] p=0,0517	2,09 [0,97; 4,52] p=0,0599	13,10% [0,20%; 26,00%] p=0,0471	1,22 [0,48; 3,08] p=0,6788
II	45/139 (32,4%)	NA [56,97; NA]	19/160 (11,9%)	NA [NA; NA]	3,55 [1,96; 6,45] p<0,0001	2,73 [1,68; 4,43] p<0,0001	20,50% [11,20%; 29,80%] p<0,0001	1,99 [1,13; 3,52] p=0,0174
III	43/139 (30,9%)	83,28 [62,46; NA]	16/127 (12,6%)	NA [NA; NA]	3,11 [1,65; 5,87] p=0,0003	2,46 [1,46; 4,13] p=0,0007	18,30% [8,70%; 27,90%] p=0,0002	1,86 [1,02; 3,39] p=0,0434
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,9553								
IgG	64/204 (31,4%)	NA [76,81; NA]	30/217 (13,8%)	41,13 [NA; NA]	2,85 [1,75; 4,63] p<0,0001	2,27 [1,54; 3,35] p<0,0001	17,50% [9,70%; 25,40%] p<0,0001	1,69 [1,06; 2,67] p=0,0257
nicht-IgG	22/81 (27,2%)	NA [56,02; NA]	10/83 (12,0%)	NA [NA; NA]	2,72 [1,20; 6,20] p=0,0149	2,25 [1,14; 4,46] p=0,0195	15,10% [3,20%; 27,10%] p=0,0132	1,75 [0,80; 3,82] p=0,1616
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,6058								
Hochrisiko	16/53 (30,2%)	NA [56,97; NA]	7/44 (15,9%)	NA [NA; NA]	2,29 [0,84; 6,20] p=0,1015	1,90 [0,86; 4,19] p=0,1134	14,30% [-2,10%; 30,70%] p=0,0882	1,86 [0,76; 4,58] p=0,1742
Standardrisiko	79/258 (30,6%)	NA [83,25; NA]	27/256 (10,5%)	NA [NA; NA]	3,74 [2,32; 6,04] p<0,0001	2,90 [1,94; 4,34] p<0,0001	20,10% [13,30%; 26,80%] p<0,0001	2,03 [1,28; 3,22] p=0,0026
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0422								
0	21/78 (26,9%)	NA [NA; NA]	16/98 (16,3%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,91; 3,93] p=0,0875	1,65 [0,93; 2,94] p=0,0901	10,60% [-1,70%; 22,90%] p=0,0904	1,13 [0,56; 2,29] p=0,7396
1-2	84/268 (31,3%)	83,28 [62,82; NA]	27/256 (10,5%)	41,13 [NA; NA]	3,87 [2,41; 6,23] p<0,0001	2,97 [2,00; 4,43] p<0,0001	20,80% [14,10%; 27,50%] p<0,0001	2,15 [1,36; 3,39] p=0,0010
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,0337								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EMA-Population	89/271 (32,8%)	83,28 [63,28; NA]	30/269 (11,2%)	NA [NA; NA]	3,90 [2,47; 6,15] p<0,0001	2,94 [2,02; 4,30] p<0,0001	21,70% [14,90%; 28,40%] p<0,0001	2,15 [1,39; 3,32] p=0,0006
Nicht EMA- Population	16/75 (21,3%)	NA [NA; NA]	13/85 (15,3%)	41,13 [NA; NA]	1,50 [0,67; 3,37] p=0,3239	1,40 [0,72; 2,71] p=0,3250	6,00% [-6,00%; 18,10%] p=0,3248	0,92 [0,41; 2,05] p=0,8360
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6549								
Europa	85/286 (29,7%)	NA [76,81; NA]	34/293 (11,6%)	41,13 [NA; NA]	3,22 [2,08; 4,99] p<0,0001	2,56 [1,78; 3,68] p<0,0001	18,10% [11,70%; 24,60%] p<0,0001	1,85 [1,21; 2,81] p=0,0043
andere	20/60 (33,3%)	NA [45,08; NA]	9/61 (14,8%)	NA [NA; NA]	2,89 [1,19; 7,02] p=0,0171	2,26 [1,12; 4,56] p=0,0227	18,60% [3,70%; 33,50%] p=0,0144	1,55 [0,67; 3,59] p=0,3014
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,5042								
weiß	90/293 (30,7%)	NA [76,81; NA]	39/302 (12,9%)	41,13 [NA; NA]	2,99 [1,97; 4,54] p<0,0001	2,38 [1,69; 3,34] p<0,0001	17,80% [11,30%; 24,30%] p<0,0001	1,66 [1,11; 2,48] p=0,0129
andere	15/53 (28,3%)	NA [47,87; NA]	4/52 (7,7%)	NA [NA; NA]	4,74 [1,45; 15,45] p=0,0063	3,68 [1,31; 10,35] p=0,0136	20,60% [6,50%; 34,70%] p=0,0042	2,97 [0,95; 9,21] p=0,0600
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Anämie								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	8/346 (2,3%)	NA [NA; NA]	9/354 (2,5%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,34; 2,36] p=0,8299	0,90 [0,35; 2,31] p=0,8304	-0,20% [-2,50%; 2,00%] p=0,8303	0,67 [0,24; 1,86] p=0,4392
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,3509								
<65 Jahre	0/36 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,30% [-19,40%; 2,70%] p=0,1396	NA [NA; NA] p=0,9977
65-<75 Jahre	4/208 (1,9%)	NA [NA; NA]	6/224 (2,7%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,20; 2,56] p=0,6023	0,72 [0,20; 2,51] p=0,6037	-0,80% [-3,60%; 2,10%] p=0,5996	0,41 [0,09; 1,75] p=0,2255

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥75 Jahre	4/102 (3,9%)	NA [NA; NA]	1/106 (0,9%)	NA [NA; NA]	4,29 [0,47; 39,01] p=0,1620	4,16 [0,47; 36,57] p=0,1990	3,00% [-1,20%; 7,20%] p=0,1638	4,19 [0,47; 37,50] p=0,2000
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8222								
männlich	3/159 (1,9%)	NA [NA; NA]	3/166 (1,8%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,21; 5,25] p=0,9576	1,04 [0,21; 5,10] p=0,9575	0,10% [-2,80%; 3,00%] p=0,9575	0,70 [0,12; 4,18] p=0,6937
weiblich	5/187 (2,7%)	NA [NA; NA]	6/188 (3,2%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,25; 2,78] p=0,7667	0,84 [0,26; 2,70] p=0,7667	-0,50% [-3,90%; 2,90%] p=0,7663	0,70 [0,21; 2,39] p=0,5724
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,7418								
>60 ml/min	2/200 (1,0%)	NA [NA; NA]	3/210 (1,4%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,12; 4,21] p=0,6930	0,70 [0,12; 4,14] p=0,6943	-0,40% [-2,50%; 1,70%] p=0,6914	0,45 [0,06; 3,18] p=0,4244
≤60 ml/min	6/146 (4,1%)	NA [NA; NA]	6/144 (4,2%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,31; 3,13] p=0,9806	0,99 [0,33; 2,99] p=0,9805	-0,10% [-4,60%; 4,50%] p=0,9805	0,80 [0,24; 2,62] p=0,7093
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,1822								
normal	5/301 (1,7%)	NA [NA; NA]	8/303 (2,6%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,20; 1,93] p=0,4074	0,63 [0,21; 1,90] p=0,4115	-1,00% [-3,30%; 1,30%] p=0,4064	0,41 [0,12; 1,43] p=0,1614
beeinträchtigt	3/45 (6,7%)	NA [NA; NA]	1/51 (2,0%)	NA [NA; NA]	3,57 [0,36; 35,62] p=0,2520	3,40 [0,37; 31,54] p=0,2815	4,70% [-3,50%; 12,90%] p=0,2619	3,22 [0,33; 31,07] p=0,3122
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,5005								
IgG	7/204 (3,4%)	NA [NA; NA]	6/217 (2,8%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,41; 3,78] p=0,6932	1,24 [0,42; 3,63] p=0,6934	0,70% [-2,70%; 4,00%] p=0,6937	0,92 [0,29; 2,93] p=0,8880

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
nicht-IgG	1/81 (1,2%)	NA [NA; NA]	2/83 (2,4%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,04; 5,70] p=0,5757	0,51 [0,05; 5,54] p=0,5819	-1,20% [-5,30%; 2,90%] p=0,5726	0,52 [0,05; 5,67] p=0,5875
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,9927								
Hochrisiko	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,30% [-6,70%; 2,10%] p=0,3117	NA [NA; NA] p=0,9975
Standardrisiko	7/258 (2,7%)	NA [NA; NA]	7/256 (2,7%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,34; 2,87] p=0,9882	0,99 [0,35; 2,79] p=0,9882	0,00% [-2,80%; 2,80%] p=0,9882	0,83 [0,28; 2,48] p=0,7442
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1599								
0	3/78 (3,8%)	NA [NA; NA]	1/98 (1,0%)	NA [NA; NA]	3,88 [0,40; 38,05] p=0,2128	3,77 [0,40; 35,53] p=0,2464	2,80% [-1,90%; 7,50%] p=0,2395	2,84 [0,28; 29,20] p=0,3795
1-2	5/268 (1,9%)	NA [NA; NA]	8/256 (3,1%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,19; 1,83] p=0,3547	0,60 [0,20; 1,80] p=0,3599	-1,30% [-3,90%; 1,40%] p=0,3565	0,46 [0,14; 1,53] p=0,2048
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,8321								
EMA-Population	6/271 (2,2%)	NA [NA; NA]	7/269 (2,6%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,28; 2,56] p=0,7688	0,85 [0,29; 2,50] p=0,7688	-0,40% [-3,00%; 2,20%] p=0,7686	0,69 [0,22; 2,18] p=0,5296
Nicht EMA-Population	2/75 (2,7%)	NA [NA; NA]	2/85 (2,4%)	NA [13,37; NA]	1,14 [0,16; 8,28] p=0,8994	1,13 [0,16; 7,85] p=0,8991	0,30% [-4,60%; 5,20%] p=0,8994	0,69 [0,08; 5,95] p=0,7397
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9999								
Europa	8/286 (2,8%)	NA [NA; NA]	9/293 (3,1%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,34; 2,39] p=0,8451	0,91 [0,36; 2,33] p=0,8450	-0,30% [-3,00%; 2,50%] p=0,8448	0,70 [0,26; 1,93] p=0,4916
andere	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,9896								
weiß	7/293 (2,4%)	NA [NA; NA]	9/302 (3,0%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,29; 2,17] p=0,6562	0,80 [0,30; 2,12] p=0,6566	-0,60% [-3,20%; 2,00%] p=0,6553	0,59 [0,20; 1,71] p=0,3310

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90% [-1,80%; 5,50%] p=0,3127	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse – Lymphopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	7/346 (2,0%)	NA [NA; NA]	12/354 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,22; 1,53] p=0,2711	0,60 [0,25; 1,49] p=0,2731	-1,30% [-3,70%; 1,00%] p=0,2657	0,47 [0,17; 1,25] p=0,1286
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,9986								
<65 Jahre	0/36 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,30% [-19,40%; 2,70%] p=0,1396	NA [NA; NA] p=0,9977
65-<75 Jahre	3/208 (1,4%)	NA [NA; NA]	4/224 (1,8%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,18; 3,64] p=0,7778	0,81 [0,18; 3,57] p=0,7780	-0,30% [-2,70%; 2,00%] p=0,7767	0,52 [0,10; 2,84] p=0,4497
≥75 Jahre	4/102 (3,9%)	NA [NA; NA]	6/106 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,19; 2,48] p=0,5588	0,69 [0,20; 2,38] p=0,5605	-1,70% [-7,50%; 4,10%] p=0,5562	0,67 [0,19; 2,39] p=0,5419
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1469								
männlich	1/159 (0,6%)	NA [NA; NA]	6/166 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,17 [0,02; 1,42] p=0,0642	0,17 [0,02; 1,43] p=0,1036	-3,00% [-6,10%; 0,10%] p=0,0586	NA [NA; NA] p=0,9938
weiblich	6/187 (3,2%)	NA [NA; NA]	6/188 (3,2%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,32; 3,18] p=0,9925	1,00 [0,33; 3,06] p=0,9925	0,00% [-3,50%; 3,60%] p=0,9925	0,99 [0,32; 3,06] p=0,9817
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,8877								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
>60 ml/min	2/200 (1,0%)	NA [NA; NA]	4/210 (1,9%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,09; 2,87] p=0,4463	0,53 [0,10; 2,83] p=0,4539	-0,90% [-3,20%; 1,40%] p=0,4420	0,51 [0,09; 2,76] p=0,4305
≤60 ml/min	5/146 (3,4%)	NA [NA; NA]	8/144 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,19; 1,89] p=0,3814	0,62 [0,21; 1,84] p=0,3858	-2,10% [-6,90%; 2,60%] p=0,3807	0,47 [0,14; 1,56] p=0,2179
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,6280								
normal	6/301 (2,0%)	NA [NA; NA]	9/303 (3,0%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,23; 1,89] p=0,4408	0,67 [0,24; 1,86] p=0,4437	-1,00% [-3,50%; 1,50%] p=0,4399	0,54 [0,18; 1,61] p=0,2705
beeinträchtigt	1/45 (2,2%)	NA [NA; NA]	3/51 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,04; 3,63] p=0,3730	0,38 [0,04; 3,50] p=0,3917	-3,70% [-11,40%; 4,10%] p=0,3554	0,34 [0,04; 3,28] p=0,3512
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9699								
I	0/68 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/67 (3,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,00% [-7,10%; 1,10%] p=0,1511	NA [NA; NA] p=0,9964
II	5/139 (3,6%)	NA [NA; NA]	7/160 (4,4%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,25; 2,63] p=0,7329	0,82 [0,27; 2,53] p=0,7330	-0,80% [-5,20%; 3,70%] p=0,7307	0,64 [0,19; 2,18] p=0,4737
III	2/139 (1,4%)	NA [NA; NA]	3/127 (2,4%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,10; 3,67] p=0,5804	0,61 [0,10; 3,59] p=0,5837	-0,90% [-4,20%; 2,40%] p=0,5835	0,59 [0,10; 3,52] p=0,5606
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,6559								
IgG	4/204 (2,0%)	NA [NA; NA]	7/217 (3,2%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,17; 2,08] p=0,4167	0,61 [0,18; 2,05] p=0,4213	-1,30% [-4,30%; 1,80%] p=0,4123	0,45 [0,12; 1,73] p=0,2427
nicht-IgG	2/81 (2,5%)	NA [NA; NA]	2/83 (2,4%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,14; 7,46] p=0,9804	1,02 [0,15; 7,10] p=0,9803	0,10% [-4,70%; 4,80%] p=0,9803	0,93 [0,13; 6,65] p=0,9459
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,9927								
Hochrisiko	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,30% [-6,70%; 2,10%] p=0,3117	NA [NA; NA] p=0,9975

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Standardrisiko	6/258 (2,3%)	NA [NA; NA]	11/256 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,19; 1,46] p=0,2119	0,54 [0,20; 1,44] p=0,2193	-2,00% [-5,10%; 1,10%] p=0,2113	0,43 [0,15; 1,24] p=0,1190
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3097								
0	3/78 (3,8%)	NA [NA; NA]	3/98 (3,1%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,25; 6,46] p=0,7762	1,26 [0,26; 6,05] p=0,7760	0,80% [-4,70%; 6,20%] p=0,7782	1,22 [0,25; 6,08] p=0,8054
1-2	4/268 (1,5%)	NA [NA; NA]	9/256 (3,5%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,13; 1,37] p=0,1371	0,42 [0,13; 1,36] p=0,1496	-2,00% [-4,70%; 0,70%] p=0,1394	0,30 [0,08; 1,12] p=0,0725
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,9911								
EMA-Population	6/271 (2,2%)	NA [NA; NA]	12/269 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,18; 1,31] p=0,1462	0,50 [0,19; 1,30] p=0,1549	-2,20% [-5,30%; 0,80%] p=0,1455	0,39 [0,14; 1,12] p=0,0801
Nicht EMA-Population	1/75 (1,3%)	NA [NA; NA]	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,30% [-1,30%; 3,90%] p=0,3141	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3348								
Europa	6/286 (2,1%)	NA [NA; NA]	8/293 (2,7%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,26; 2,23] p=0,6207	0,77 [0,27; 2,19] p=0,6214	-0,60% [-3,10%; 1,90%] p=0,6197	0,62 [0,20; 1,90] p=0,4043
andere	1/60 (1,7%)	NA [NA; NA]	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,03; 2,23] p=0,1784	0,25 [0,03; 2,21] p=0,2143	-4,90% [-11,90%; 2,10%] p=0,1712	0,23 [0,03; 2,04] p=0,1862
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,7356								
weiß	6/293 (2,0%)	NA [NA; NA]	11/302 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,20; 1,51] p=0,2435	0,56 [0,21; 1,50] p=0,2502	-1,60% [-4,30%; 1,10%] p=0,2406	0,45 [0,16; 1,30] p=0,1421
andere	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	1/52 (1,9%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,06; 16,11] p=0,9892	0,98 [0,06; 15,28] p=0,9891	0,00% [-5,30%; 5,20%] p=0,9892	0,85 [0,05; 13,69] p=0,9078
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	18/346 (5,2%)	NA [NA; NA]	22/354 (6,2%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,43; 1,58] p=0,5611	0,84 [0,46; 1,52] p=0,5605	-1,00% [-4,40%; 2,40%] p=0,5598	0,75 [0,40; 1,42] p=0,3781
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,9505								
<65 Jahre	0/36 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,30% [-19,40%; 2,70%] p=0,1396	NA [NA; NA] p=0,9977
65-<75 Jahre	9/208 (4,3%)	NA [NA; NA]	11/224 (4,9%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,35; 2,16] p=0,7732	0,88 [0,37; 2,08] p=0,7731	-0,60% [-4,50%; 3,40%] p=0,7724	0,75 [0,30; 1,86] p=0,5294
≥75 Jahre	9/102 (8,8%)	NA [NA; NA]	9/106 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,40; 2,74] p=0,9321	1,04 [0,43; 2,51] p=0,9320	0,30% [-7,30%; 8,00%] p=0,9320	1,03 [0,41; 2,59] p=0,9567
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3950								
männlich	5/159 (3,1%)	NA [NA; NA]	9/166 (5,4%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,19; 1,73] p=0,3129	0,58 [0,20; 1,69] p=0,3190	-2,30% [-6,70%; 2,10%] p=0,3087	0,44 [0,14; 1,43] p=0,1728
weiblich	13/187 (7,0%)	NA [NA; NA]	13/188 (6,9%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,45; 2,23] p=0,9888	1,00 [0,48; 2,11] p=0,9888	0,00% [-5,10%; 5,20%] p=0,9888	1,00 [0,46; 2,16] p=0,9982
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,8545								
>60 ml/min	6/200 (3,0%)	NA [NA; NA]	7/210 (3,3%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,30; 2,72] p=0,8475	0,90 [0,31; 2,63] p=0,8474	-0,30% [-3,70%; 3,10%] p=0,8471	0,86 [0,29; 2,57] p=0,7901
≤60 ml/min	12/146 (8,2%)	NA [NA; NA]	15/144 (10,4%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,35; 1,71] p=0,5204	0,79 [0,38; 1,63] p=0,5209	-2,20% [-8,90%; 4,50%] p=0,5196	0,72 [0,33; 1,57] p=0,4044
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,9145								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
normal	14/301 (4,7%)	NA [NA; NA]	17/303 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,40; 1,70] p=0,5935	0,83 [0,42; 1,65] p=0,5938	-1,00% [-4,50%; 2,60%] p=0,5929	0,75 [0,36; 1,54] p=0,4318
beeinträchtigt	4/45 (8,9%)	NA [NA; NA]	5/51 (9,8%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,23; 3,57] p=0,8786	0,91 [0,26; 3,17] p=0,8781	-0,90% [-12,60%; 10,70%] p=0,8777	0,87 [0,23; 3,28] p=0,8418
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8230								
I	2/68 (2,9%)	NA [NA; NA]	3/67 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,10; 4,00] p=0,6377	0,66 [0,11; 3,81] p=0,6392	-1,50% [-7,90%; 4,80%] p=0,6367	0,65 [0,11; 3,88] p=0,6343
II	9/139 (6,5%)	NA [NA; NA]	10/160 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,41; 2,63] p=0,9368	1,04 [0,43; 2,48] p=0,9366	0,20% [-5,30%; 5,80%] p=0,9367	0,89 [0,35; 2,25] p=0,7983
III	7/139 (5,0%)	NA [NA; NA]	9/127 (7,1%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,25; 1,93] p=0,4831	0,71 [0,27; 1,85] p=0,4846	-2,10% [-7,80%; 3,70%] p=0,4850	0,70 [0,26; 1,89] p=0,4842
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,2143								
IgG	11/204 (5,4%)	NA [NA; NA]	15/217 (6,9%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,34; 1,71] p=0,5177	0,78 [0,37; 1,66] p=0,5186	-1,50% [-6,10%; 3,10%] p=0,5155	0,68 [0,31; 1,52] p=0,3475
nicht-IgG	6/81 (7,4%)	NA [NA; NA]	3/83 (3,6%)	NA [NA; NA]	2,13 [0,52; 8,84] p=0,2877	2,05 [0,53; 7,92] p=0,2981	3,80% [-3,20%; 10,80%] p=0,2865	2,08 [0,51; 8,38] p=0,3051
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,9099								
Hochrisiko	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,05; 13,61] p=0,8946	0,83 [0,05; 12,89] p=0,8942	-0,40% [-6,10%; 5,30%] p=0,8949	0,74 [0,05; 11,82] p=0,8286
Standardrisiko	15/258 (5,8%)	NA [NA; NA]	20/256 (7,8%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,36; 1,46] p=0,3689	0,74 [0,39; 1,42] p=0,3706	-2,00% [-6,40%; 2,40%] p=0,3683	0,67 [0,34; 1,33] p=0,2559
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1407								
0	6/78 (7,7%)	NA [NA; NA]	4/98 (4,1%)	NA [NA; NA]	1,96 [0,53; 7,20] p=0,3054	1,89 [0,55; 6,45] p=0,3125	3,60% [-3,50%; 10,70%] p=0,3184	1,85 [0,52; 6,57] p=0,3406

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
1-2	12/268 (4,5%)	NA [NA; NA]	18/256 (7,0%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,29; 1,31] p=0,2089	0,64 [0,31; 1,29] p=0,2129	-2,60% [-6,50%; 1,40%] p=0,2100	0,56 [0,27; 1,19] p=0,1328
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,2053								
EMA-Population	14/271 (5,2%)	NA [NA; NA]	20/269 (7,4%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,34; 1,37] p=0,2782	0,69 [0,36; 1,35] p=0,2809	-2,30% [-6,40%; 1,80%] p=0,2775	0,63 [0,31; 1,27] p=0,1939
Nicht EMA-Population	4/75 (5,3%)	NA [NA; NA]	2/85 (2,4%)	NA [NA; NA]	2,34 [0,42; 13,14] p=0,3236	2,27 [0,43; 12,03] p=0,3365	3,00% [-3,00%; 9,00%] p=0,3319	2,16 [0,39; 11,80] p=0,3757
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2980								
Europa	16/286 (5,6%)	NA [NA; NA]	17/293 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,48; 1,94] p=0,9143	0,96 [0,50; 1,87] p=0,9142	-0,20% [-4,00%; 3,60%] p=0,9142	0,89 [0,44; 1,78] p=0,7435
andere	2/60 (3,3%)	NA [NA; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,07; 2,07] p=0,2539	0,41 [0,08; 2,02] p=0,2706	-4,90% [-13,10%; 3,40%] p=0,2478	0,37 [0,07; 1,93] p=0,2385
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,2558								
weiß	15/293 (5,1%)	NA [NA; NA]	21/302 (7,0%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,36; 1,43] p=0,3486	0,74 [0,39; 1,40] p=0,3505	-1,80% [-5,70%; 2,00%] p=0,3468	0,67 [0,34; 1,32] p=0,2449
andere	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	1/52 (1,9%)	NA [NA; NA]	3,06 [0,31; 30,42] p=0,3195	2,94 [0,32; 27,39] p=0,3428	3,70% [-3,50%; 11,00%] p=0,3127	2,82 [0,29; 27,18] p=0,3702
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	11/346 (3,2%)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,91 [0,70; 5,20] p=0,1976	1,87 [0,71; 4,92] p=0,2039	1,50% [-0,80%; 3,80%] p=0,2003	1,25 [0,43; 3,62] p=0,6861
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1461								
männlich	6/159 (3,8%)	NA [NA; NA]	1/166 (0,6%)	NA [NA; NA]	6,47 [0,77; 54,36] p=0,0494	6,26 [0,76; 51,45] p=0,0877	3,20% [0,00%; 6,40%] p=0,0512	3,66 [0,41; 32,76] p=0,2461

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
weiblich	5/187 (2,7%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,29; 3,53] p=0,9932	1,00 [0,30; 3,42] p=0,9932	0,00% [-3,20%; 3,30%] p=0,9932	0,75 [0,20; 2,79] p=0,6661
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,0452								
>60 ml/min	9/200 (4,5%)	NA [NA; NA]	2/210 (1,0%)	NA [NA; NA]	4,90 [1,05; 22,97] p=0,0265	4,72 [1,03; 21,60] p=0,0452	3,50% [0,40%; 6,70%] p=0,0277	3,46 [0,72; 16,66] p=0,1217
≤60 ml/min	2/146 (1,4%)	NA [NA; NA]	4/144 (2,8%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,09; 2,70] p=0,4005	0,49 [0,09; 2,65] p=0,4100	-1,40% [-4,70%; 1,90%] p=0,4002	0,21 [0,02; 1,88] p=0,1629
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,4757								
normal	9/301 (3,0%)	NA [NA; NA]	4/303 (1,3%)	NA [NA; NA]	2,30 [0,70; 7,56] p=0,1577	2,27 [0,70; 7,28] p=0,1697	1,70% [-0,60%; 4,00%] p=0,1572	1,40 [0,39; 4,95] p=0,6051
beeinträchtigt	2/45 (4,4%)	NA [NA; NA]	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,15; 8,44] p=0,8987	1,13 [0,17; 7,72] p=0,8983	0,50% [-7,50%; 8,60%] p=0,8986	0,87 [0,12; 6,24] p=0,8919
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7737								
IgG	8/204 (3,9%)	NA [NA; NA]	4/217 (1,8%)	NA [NA; NA]	2,17 [0,64; 7,33] p=0,2009	2,13 [0,65; 6,96] p=0,2118	2,10% [-1,10%; 5,30%] p=0,2043	1,23 [0,33; 4,58] p=0,7592
nicht-IgG	3/81 (3,7%)	NA [NA; NA]	2/83 (2,4%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,25; 9,58] p=0,6309	1,54 [0,26; 8,96] p=0,6327	1,30% [-4,00%; 6,60%] p=0,6305	1,32 [0,22; 7,92] p=0,7600
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,9910								
Hochrisiko	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,70% [-0,60%; 11,90%] p=0,0745	NA [NA; NA] NA
Standardrisiko	7/258 (2,7%)	NA [NA; NA]	5/256 (2,0%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,44; 4,47] p=0,5687	1,39 [0,45; 4,32] p=0,5701	0,80% [-1,80%; 3,40%] p=0,5679	0,72 [0,19; 2,68] p=0,6213
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9913								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
0	2/78 (2,6%)	NA [NA; NA]	0/98 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,60% [-0,90%; 6,10%] p=0,1519	NA [NA; NA] NA
1-2	9/268 (3,4%)	NA [NA; NA]	6/256 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,51; 4,13] p=0,4868	1,43 [0,52; 3,97] p=0,4889	1,00% [-1,80%; 3,90%] p=0,4844	1,15 [0,40; 3,32] p=0,7930
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,9923								
EMA-Population	10/271 (3,7%)	NA [NA; NA]	6/269 (2,2%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,60; 4,69] p=0,3177	1,65 [0,61; 4,49] p=0,3228	1,50% [-1,40%; 4,30%] p=0,3164	1,05 [0,35; 3,12] p=0,9320
Nicht EMA-Population	1/75 (1,3%)	NA [NA; NA]	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,30% [-1,30%; 3,90%] p=0,3141	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9639								
Europa	9/286 (3,1%)	NA [NA; NA]	5/293 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,87 [0,62; 5,65] p=0,2597	1,84 [0,63; 5,44] p=0,2672	1,40% [-1,10%; 3,90%] p=0,2604	1,33 [0,42; 4,20] p=0,6228
andere	2/60 (3,3%)	NA [NA; NA]	1/61 (1,6%)	NA [NA; NA]	2,07 [0,18; 23,44] p=0,5507	2,03 [0,19; 21,84] p=0,5579	1,70% [-3,90%; 7,20%] p=0,5496	0,82 [0,05; 13,37] p=0,8912
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,9908								
weiß	10/293 (3,4%)	NA [NA; NA]	6/302 (2,0%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,63; 4,86] p=0,2827	1,72 [0,63; 4,67] p=0,2886	1,40% [-1,20%; 4,00%] p=0,2837	1,11 [0,37; 3,31] p=0,8488
andere	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90% [-1,80%; 5,50%] p=0,3127	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
I								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
<65 Jahre								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
männlich								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse – Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse – Hypertonie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Hochrisiko								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								

Tabelle 4-234 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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 Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA- Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: ISS-Stadium								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	7/346 (2,0%)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,40; 3,60] p=0,7509	1,19 [0,40; 3,59] p=0,7536	0,30% [-1,70%; 2,30%] p=0,7519	0,43 [0,11; 1,73] p=0,2356
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,4312								
normal	6/301 (2,0%)	NA [NA; NA]	4/303 (1,3%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,42; 5,44] p=0,5171	1,51 [0,43; 5,30] p=0,5199	0,70% [-1,40%; 2,70%] p=0,5169	0,71 [0,16; 3,17] p=0,6564
beeinträchtigt	1/45 (2,2%)	NA [NA; NA]	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,05; 6,36] p=0,6348	0,57 [0,05; 6,04] p=0,6381	-1,70% [-8,50%; 5,20%] p=0,6268	NA [NA; NA] p=0,9964
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,9934								
IgG	5/204 (2,5%)	NA [NA; NA]	6/217 (2,8%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,27; 2,94] p=0,8402	0,89 [0,28; 2,86] p=0,8401	-0,30% [-3,40%; 2,70%] p=0,8397	0,50 [0,13; 1,97] p=0,3190
nicht-IgG	1/81 (1,2%)	NA [NA; NA]	0/83 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,20% [-1,20%; 3,60%] p=0,3143	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,9998								
Hochrisiko	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Standardrisiko	7/258 (2,7%)	NA [NA; NA]	6/256 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,39; 3,51] p=0,7899	1,16 [0,39; 3,40] p=0,7899	0,40% [-2,30%; 3,10%] p=0,7896	0,46 [0,12; 1,83] p=0,2713
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,9337								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EMA-Population	6/271 (2,2%)	NA [NA; NA]	5/269 (1,9%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,36; 3,96] p=0,7703	1,19 [0,37; 3,86] p=0,7704	0,40% [-2,00%; 2,70%] p=0,7700	0,38 [0,07; 1,93] p=0,2435
Nicht EMA-Population	1/75 (1,3%)	NA [NA; NA]	1/85 (1,2%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,07; 18,47] p=0,9292	1,13 [0,07; 17,81] p=0,9290	0,20% [-3,30%; 3,60%] p=0,9293	0,99 [0,06; 15,92] p=0,9962
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
III								
I								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse – Anämie								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse – Anämie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse – Anämie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse – Lymphopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht-EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Hochrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse – Neutropenie								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse – Neutropenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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 Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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 Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse – Zytopenie								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse – Zytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse – Blutungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
0								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
III								
I								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Periphere Neuropathie								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - COVID-19								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Intravaskuläre Hämolyse								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse – Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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 Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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 Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse – Hypertonie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								

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

Tabelle 4-235 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ALCYONE

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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 (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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 (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	8/346 (2,3%)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,47; 4,01] p=0,5584	1,37 [0,47; 3,99] p=0,5635	0,60% [-1,50%; 2,70%] p=0,5602	0,73 [0,22; 2,41] p=0,6075
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,3706								
normal	7/301 (2,3%)	NA [NA; NA]	4/303 (1,3%)	NA [NA; NA]	1,78 [0,52; 6,14] p=0,3559	1,76 [0,52; 5,96] p=0,3622	1,00% [-1,10%; 3,10%] p=0,3556	0,96 [0,24; 3,82] p=0,9502
beeinträchtigt	1/45 (2,2%)	NA [NA; NA]	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,05; 6,36] p=0,6348	0,57 [0,05; 6,04] p=0,6381	-1,70% [-8,50%; 5,20%] p=0,6268	0,43 [0,04; 4,86] p=0,4989
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,9929								
IgG	5/204 (2,5%)	NA [NA; NA]	6/217 (2,8%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,27; 2,94] p=0,8402	0,89 [0,28; 2,86] p=0,8401	-0,30% [-3,40%; 2,70%] p=0,8397	0,66 [0,19; 2,34] p=0,5235
nicht-IgG	1/81 (1,2%)	NA [NA; NA]	0/83 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,20% [-1,20%; 3,60%] p=0,3143	NA [NA; NA] NA

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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 (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,9999								
Hochrisiko	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Standardrisiko	7/258 (2,7%)	NA [NA; NA]	6/256 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,39; 3,51] p=0,7899	1,16 [0,39; 3,40] p=0,7899	0,40% [-2,30%; 3,10%] p=0,7896	0,62 [0,17; 2,18] p=0,4536
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,8642								
EMA-Population	7/271 (2,6%)	NA [NA; NA]	5/269 (1,9%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,44; 4,47] p=0,5684	1,39 [0,45; 4,32] p=0,5699	0,70% [-1,80%; 3,20%] p=0,5677	0,75 [0,20; 2,77] p=0,6619
Nicht EMA-Population	1/75 (1,3%)	NA [NA; NA]	1/85 (1,2%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,07; 18,47] p=0,9292	1,13 [0,07; 17,81] p=0,9290	0,20% [-3,30%; 3,60%] p=0,9293	0,99 [0,06; 15,92] p=0,9962
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,1194								
weiß	7/293 (2,4%)	NA [NA; NA]	3/302 (1,0%)	NA [NA; NA]	2,44 [0,63; 9,53] p=0,1859	2,40 [0,63; 9,21] p=0,2003	1,40% [-0,70%; 3,50%] p=0,1875	1,29 [0,29; 5,76] p=0,7385
andere	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	3/52 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,03; 3,12] p=0,3011	0,33 [0,04; 3,04] p=0,3261	-3,90% [-11,20%; 3,40%] p=0,2985	0,28 [0,03; 2,68] p=0,2683
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
männlich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Anämie								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse – Anämie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
0								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse – Lymphopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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 (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse – Neutropenie, Subgruppe: Gesamt								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie Subgruppe: Myelom-Typ								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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 (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse – Zytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse – Blutungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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 (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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 (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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 (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Periphere Neuropathie								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	8/346 (2,3%)	NA [NA; NA]	8/354 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,38; 2,79] p=0,9554	1,03 [0,39; 2,70] p=0,9551	0,10% [-2,10%; 2,30%] p=0,9551	1,01 [0,38; 2,70] p=0,9806
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien), Interaktion: p=0,9999								
<65 Jahre	0/36 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
65-<75 Jahre	3/208 (1,4%)	NA [NA; NA]	3/224 (1,3%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,21; 5,40] p=0,9272	1,08 [0,22; 5,28] p=0,9272	0,10% [-2,10%; 2,30%] p=0,9273	1,02 [0,20; 5,04] p=0,9845
≥75 Jahre	5/102 (4,9%)	NA [NA; NA]	5/106 (4,7%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,29; 3,71] p=0,9504	1,04 [0,31; 3,48] p=0,9503	0,20% [-5,60%; 6,00%] p=0,9503	0,96 [0,28; 3,32] p=0,9496
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3072								
männlich	4/159 (2,5%)	NA [NA; NA]	6/166 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,19; 2,49] p=0,5670	0,70 [0,20; 2,42] p=0,5688	-1,10% [-4,80%; 2,60%] p=0,5647	0,66 [0,18; 2,33] p=0,5140
weiblich	4/187 (2,1%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	2,03 [0,37; 11,23] p=0,4073	2,01 [0,37; 10,85] p=0,4166	1,10% [-1,50%; 3,60%] p=0,4067	1,88 [0,34; 10,27] p=0,4661
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,9899								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
normal	7/301 (2,3%)	NA [NA; NA]	8/303 (2,6%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,31; 2,45] p=0,8039	0,88 [0,32; 2,40] p=0,8039	-0,30% [-2,80%; 2,20%] p=0,8037	0,83 [0,30; 2,30] p=0,7247
beeinträchtigt	1/45 (2,2%)	NA [NA; NA]	0/51 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,20% [-2,10%; 6,50%] p=0,3119	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,5064								
IgG	6/204 (2,9%)	NA [NA; NA]	5/217 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,39; 4,28] p=0,6825	1,28 [0,40; 4,12] p=0,6829	0,60% [-2,40%; 3,70%] p=0,6832	1,17 [0,36; 3,85] p=0,7921
nicht-IgG	1/81 (1,2%)	NA [NA; NA]	2/83 (2,4%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,04; 5,70] p=0,5757	0,51 [0,05; 5,54] p=0,5819	-1,20% [-5,30%; 2,90%] p=0,5726	0,50 [0,04; 5,53] p=0,5731
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,9925								
Hochrisiko	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,50% [-10,70%; 1,60%] p=0,1478	NA [NA; NA] p=0,9964
Standardrisiko	7/258 (2,7%)	NA [NA; NA]	5/256 (2,0%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,44; 4,47] p=0,5687	1,39 [0,45; 4,32] p=0,5701	0,80% [-1,80%; 3,40%] p=0,5679	1,29 [0,41; 4,07] p=0,6620
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3717								
0	1/78 (1,3%)	NA [NA; NA]	3/98 (3,1%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,04; 4,03] p=0,4327	0,42 [0,04; 3,95] p=0,4470	-1,80% [-6,00%; 2,40%] p=0,4094	0,41 [0,04; 3,97] p=0,4442
1-2	7/268 (2,6%)	NA [NA; NA]	5/256 (2,0%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,42; 4,30] p=0,6146	1,34 [0,43; 4,16] p=0,6156	0,70% [-1,90%; 3,20%] p=0,6131	1,24 [0,40; 3,92] p=0,7097
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,9914								
EMA-Population	7/271 (2,6%)	NA [NA; NA]	8/269 (3,0%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,31; 2,42] p=0,7824	0,87 [0,32; 2,36] p=0,7824	-0,40% [-3,20%; 2,40%] p=0,7823	0,81 [0,29; 2,24] p=0,6876

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA-Population	1/75 (1,3%)	NA [NA; NA]	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,30% [-1,30%; 3,90%] p=0,3141	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9919								
Europa	8/286 (2,8%)	NA [NA; NA]	6/293 (2,0%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,47; 4,02] p=0,5576	1,37 [0,48; 3,89] p=0,5589	0,70% [-1,80%; 3,30%] p=0,5578	1,31 [0,45; 3,77] p=0,6188
andere	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,30% [-7,70%; 1,20%] p=0,1504	NA [NA; NA] p=0,9964
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=1,0000								
weiß	8/293 (2,7%)	NA [NA; NA]	8/302 (2,6%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,38; 2,79] p=0,9511	1,03 [0,39; 2,71] p=0,9511	0,10% [-2,50%; 2,70%] p=0,9511	0,98 [0,37; 2,61] p=0,9669
andere	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - COVID-19								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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 (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - COVID-19, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Intravaskuläre Hämolyse								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Gesamt								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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 (≥1 Therapiekomponente) - Intravaskuläre Hämolyse, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse – Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Tumorlysesyndrom, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
0								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Reaktivierung einer Hepatitis B, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse – Hypertonie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Ethnie								
weiß	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Region								
Europa	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
andere								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
1-2	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
0								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Geschlecht								
weiblich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
männlich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
>60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≤60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Alter (3 Kategorien)								
65-<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
<65 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Hypertonie, Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								

Studie OCTANS**Mortalität – Gesamtüberleben – RCT**Tabelle 4-236 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Gesamtüberleben*, Studie OCTANS

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Gesamtüberleben, Subgruppe						
Gesamtüberleben, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	33/146 (22,6%)	NA [54,67; NA]	23/74 (31,1%)	NA [41,49; NA]	0,60 [0,35; 1,03] p=0,0627	0,0600
Gesamtüberleben, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3246						
<75 Jahre	28/123 (22,8%)	NA [54,67; NA]	22/64 (34,4%)	NA [37,98; NA]	0,55 [0,32; 0,97] p=0,0375	0,0348
≥75 Jahre	5/23 (21,7%)	NA [44,91; NA]	1/10 (10,0%)	NA [39,33; NA]	1,63 [0,19; 14,02] p=0,6588	0,6558
Gesamtüberleben, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0083						
männlich	21/85 (24,7%)	NA [NA; NA]	9/46 (19,6%)	NA [47,08; NA]	1,18 [0,54; 2,58] p=0,6817	0,6813
weiblich	12/61 (19,7%)	54,67 [54,67; NA]	14/28 (50,0%)	36,11 [29,31; NA]	0,23 [0,10; 0,51] p=0,0003	<0,0001
Gesamtüberleben, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,2742						
≤60 ml/min	17/83 (20,5%)	NA [54,67; NA]	15/41 (36,6%)	NA [35,25; NA]	0,47 [0,23; 0,94] p=0,0323	0,0284
>60 ml/min	16/63 (25,4%)	NA [NA; NA]	8/33 (24,2%)	NA [36,11; NA]	0,87 [0,37; 2,03] p=0,7416	0,7414
Gesamtüberleben, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,9586						

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
normal	29/129 (22,5%)	NA [NA; NA]	20/64 (31,3%)	NA [39,33; NA]	0,60 [0,34; 1,06] p=0,0808	0,0778
beeinträchtigt	4/17 (23,5%)	54,67 [40,54; NA]	3/10 (30,0%)	41,49 [1,08; NA]	0,45 [0,10; 2,06] p=0,3017	0,2898
Gesamtüberleben, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4920						
I	7/37 (18,9%)	NA [54,67; NA]	4/19 (21,1%)	NA [37,98; NA]	0,71 [0,21; 2,42] p=0,5813	0,5795
II	17/68 (25,0%)	NA [NA; NA]	9/32 (28,1%)	NA [34,99; NA]	0,78 [0,35; 1,75] p=0,5444	0,5434
III	9/41 (22,0%)	NA [NA; NA]	10/23 (43,5%)	36,11 [31,08; NA]	0,41 [0,17; 1,01] p=0,0526	0,0453
Gesamtüberleben, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7955						
IgG	16/80 (20,0%)	NA [54,67; NA]	13/44 (29,5%)	NA [41,50; NA]	0,59 [0,28; 1,23] p=0,1579	0,1532
nicht-IgG	11/44 (25,0%)	NA [NA; NA]	5/17 (29,4%)	NA [33,68; NA]	0,71 [0,25; 2,04] p=0,5212	0,5193
Gesamtüberleben, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,5080						
Hochrisiko	8/28 (28,6%)	NA [41,59; NA]	5/20 (25,0%)	NA [27,99; NA]	0,81 [0,26; 2,51] p=0,7193	0,7189
Standardrisiko	25/117 (21,4%)	NA [54,67; NA]	18/54 (33,3%)	NA [37,98; NA]	0,55 [0,30; 1,00] p=0,0497	0,0464
Gesamtüberleben, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2343						
ECOG-PS 0	7/50 (14,0%)	NA [NA; NA]	1/21 (4,8%)	NA [NA; NA]	2,11 [0,26; 17,18] p=0,4865	0,4765

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
ECOG-PS \geq 1	26/96 (27,1%)	54,67 [54,67; NA]	22/53 (41,5%)	47,08 [34,99; NA]	0,57 [0,32; 1,01] p=0,0548	0,0518
Gesamtüberleben, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,5374						
EMA-Population	18/79 (22,8%)	NA [54,67; NA]	15/43 (34,9%)	NA [33,68; NA]	0,52 [0,26; 1,04] p=0,0641	0,0597
Nicht EMA-Population	15/67 (22,4%)	NA [NA; NA]	8/31 (25,8%)	NA [41,49; NA]	0,77 [0,33; 1,83] p=0,5600	0,559

Morbidität – Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCTTabelle 4-237 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Progressionsfreies Überleben*, Studie OCTANS

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Progressionsfreies Überleben						
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	73/146 (50,0%)	38,67 [30,55; 44,16]	46/74 (62,2%)	19,15 [15,31; 22,08]	0,35 [0,23; 0,52] p<0,0001	<0,0001
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4903						
<75 Jahre	65/123 (52,8%)	37,26 [27,60; 44,16]	43/64 (67,2%)	18,27 [14,49; 22,08]	0,35 [0,24; 0,53] p<0,0001	<0,0001
\geq 75 Jahre	8/23 (34,8%)	46,78 [24,41; NA]	3/10 (30,0%)	22,64 [15,61; NA]	0,72 [0,18; 2,87] p=0,6447	0,6436
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5447						
männlich	38/85 (44,7%)	43,04 [32,43; NA]	26/46 (56,5%)	19,15 [14,52; 22,08]	0,35 [0,21; 0,59] p=0,0001	<0,0001

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
weiblich	35/61 (57,4%)	33,41 [24,41; 41,30]	20/28 (71,4%)	21,78 [10,35; 23,72]	0,40 [0,23; 0,71] p=0,0017	0,0012
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,7745						
≤60 ml/min	44/83 (53,0%)	37,62 [26,84; 46,78]	26/41 (63,4%)	18,27 [10,35; 22,08]	0,35 [0,21; 0,59] p<0,0001	<0,0001
>60 ml/min	29/63 (46,0%)	42,05 [26,55; NA]	20/33 (60,6%)	20,20 [15,31; 23,82]	0,39 [0,21; 0,70] p=0,0017	0,0012
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,0802						
normal	62/129 (48,1%)	41,30 [32,43; NA]	40/64 (62,5%)	19,15 [15,31; 22,08]	0,33 [0,22; 0,51] p<0,0001	<0,0001
beeinträchtigt	11/17 (64,7%)	26,84 [19,02; 40,54]	6/10 (60,0%)	15,54 [1,08; NA]	0,78 [0,28; 2,14] p=0,6287	0,6280
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5886						
I	18/37 (48,6%)	41,30 [26,71; NA]	11/19 (57,9%)	20,20 [18,27; NA]	0,48 [0,22; 1,04] p=0,0636	0,0585
II	34/68 (50,0%)	39,46 [26,84; 46,78]	17/32 (53,1%)	15,61 [10,41; 33,41]	0,34 [0,18; 0,63] p=0,0007	0,0004
III	21/41 (51,2%)	33,41 [16,23; NA]	18/23 (78,3%)	15,54 [8,35; 23,72]	0,31 [0,15; 0,62] p=0,0010	0,0005
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,1421						
IgG	40/80 (50,0%)	36,50 [26,12; 46,78]	32/44 (72,7%)	16,56 [10,87; 19,22]	0,33 [0,20; 0,53] p<0,0001	<0,0001
nicht-IgG	23/44 (52,3%)	40,54 [25,69; 44,16]	7/17 (41,2%)	25,59 [11,07; NA]	0,63 [0,27; 1,50] p=0,3010	0,2971

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,7499						
Hochrisiko	16/28 (57,1%)	38,67 [21,06; 44,16]	13/20 (65,0%)	18,20 [13,04; 20,07]	0,40 [0,18; 0,85] p=0,0181	0,0150
Standardrisiko	56/117 (47,9%)	39,46 [30,55; NA]	33/54 (61,1%)	20,20 [14,52; 22,64]	0,37 [0,24; 0,59] p<0,0001	<0,0001
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9356						
ECOG-PS 0	24/50 (48,0%)	43,04 [25,69; NA]	12/21 (57,1%)	19,22 [10,88; NA]	0,35 [0,17; 0,73] p=0,0048	0,0033
ECOG-PS ≥1	49/96 (51,0%)	36,50 [26,84; 44,16]	34/53 (64,2%)	18,27 [14,49; 22,64]	0,38 [0,24; 0,60] p<0,0001	<0,0001
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,6518						
EMA-Population	33/79 (41,8%)	41,30 [31,31; NA]	25/43 (58,1%)	19,15 [14,49; 22,64]	0,34 [0,20; 0,59] p=0,0001	<0,0001
Nicht EMA-Population	40/67 (59,7%)	37,62 [25,69; 43,04]	21/31 (67,7%)	19,15 [11,07; 22,08]	0,38 [0,22; 0,67] p=0,0007	0,0004

Morbidität – Ansprechen – RCT

Morbidität – Ansprechrate – RCT

Tabelle 4-238 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Ansprechrate*, Studie OCTANS

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
ORR (≥PR)					
ORR (≥PR), Subgruppe: Gesamt					

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

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Gesamt	132/146 (90,4%)	60/74 (81,1%)	2,20 [0,98; 4,93] p=0,0543	1,11 [0,99; 1,26] p=0,0809	9,20% [-0,80%; 19,30%] p=0,0726
ORR (≥PR), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8597					
<75 Jahre	111/123 (90,2%)	52/64 (81,3%)	2,13 [0,90; 5,07] p=0,0819	1,11 [0,97; 1,27] p=0,1169	9,00% [-1,90%; 19,90%] p=0,1060
≥75 Jahre	21/23 (91,3%)	8/10 (80,0%)	2,63 [0,31; 21,92] p=0,3679	1,14 [0,82; 1,59] p=0,4388	11,30% [-16,00%; 38,60%] p=0,4176
ORR (≥PR), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3006					
männlich	78/85 (91,8%)	36/46 (78,3%)	3,10 [1,09; 8,79] p=0,0287	1,17 [0,99; 1,38] p=0,0588	13,50% [0,20%; 26,80%] p=0,0462
weiblich	54/61 (88,5%)	24/28 (85,7%)	1,29 [0,34; 4,81] p=0,7099	1,03 [0,87; 1,23] p=0,7196	2,80% [-12,40%; 18,00%] p=0,7176
ORR (≥PR), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,6327					
≤60 ml/min	76/83 (91,6%)	33/41 (80,5%)	2,63 [0,88; 7,86] p=0,0763	1,14 [0,96; 1,34] p=0,1238	11,10% [-2,40%; 24,60%] p=0,1084
>60 ml/min	56/63 (88,9%)	27/33 (81,8%)	1,78 [0,55; 5,80] p=0,3388	1,09 [0,91; 1,30] p=0,3747	7,10% [-8,20%; 22,30%] p=0,3643
ORR (≥PR), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,8770					
normal	117/129 (90,7%)	52/64 (81,3%)	2,25 [0,95; 5,34] p=0,0618	1,12 [0,98; 1,27] p=0,0973	9,40% [-1,30%; 20,20%] p=0,0863
beeinträchtigt	15/17 (88,2%)	8/10 (80,0%)	1,88 [0,22; 15,93] p=0,5681	1,10 [0,77; 1,57] p=0,5887	8,20% [-20,90%; 37,40%] p=0,5796
ORR (≥PR), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7595					

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

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
I	35/37 (94,6%)	16/19 (84,2%)	3,28 [0,50; 21,60] p=0,2010	1,12 [0,91; 1,39] p=0,2764	10,40% [-7,60%; 28,30%] p=0,2566
II	60/68 (88,2%)	24/32 (75,0%)	2,50 [0,84; 7,42] p=0,0938	1,18 [0,95; 1,46] p=0,1441	13,20% [-3,60%; 30,10%] p=0,1235
III	37/41 (90,2%)	20/23 (87,0%)	1,39 [0,28; 6,82] p=0,6883	1,04 [0,86; 1,25] p=0,6982	3,30% [-13,20%; 19,80%] p=0,6960
ORR (≥PR), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7615					
IgG	72/80 (90%)	35/44 (79,5%)	2,31 [0,82; 6,51]; p=0,1068	1,13 [0,96; 1,34]; p=0,1465	10,50% [-3,20%; 24,10%]; p=0,1322
nicht-IgG	40/44 (90,9%)	13/17 (76,5%)	3,08 [0,67; 14,08]; p= 0,1374	1,19 [0,90; 1,57]; p= 0,2256	14,40% [-7,40%; 36,30%]; p=0,1959
ORR (≥PR), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,1296					
Hochrisiko	24/28 (85,7%)	18/20 (90,0%)	0,67 [0,11; 4,05] p=0,6614	0,95 [0,77; 1,18] p=0,6492	-4,30% [-22,70%; 14,20%] p=0,6491
Standardrisiko	107/117 (91,5%)	42/54 (77,8%)	3,06 [1,23; 7,61] p=0,0133	1,18 [1,01; 1,37] p=0,0379	13,70% [1,50%; 25,90%] p=0,0279
ORR (≥PR), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0228					
ECOG-PS 0	49/50 (98,0%)	16/21 (76,2%)	15,31 [1,66; 140,98] p=0,0028	1,29 [1,01; 1,64] p=0,0418	21,80% [3,20%; 40,40%] p=0,0217
ECOG-PS ≥1	83/96 (86,5%)	44/53 (83,0%)	1,31 [0,52; 3,29] p=0,5723	1,04 [0,90; 1,20] p=0,5838	3,40% [-8,80%; 15,60%] p=0,5808
ORR (≥PR), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,8626					
EMA-Population	70/79 (88,6%)	34/43 (79,1%)	2,06 [0,75; 5,66] p=0,1576	1,12 [0,94; 1,33] p=0,1967	9,50% [-4,50%; 23,60%] p=0,1828

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

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA-Population	62/67 (92,5%)	26/31 (83,9%)	2,38 [0,64; 8,94] p=0,1898	1,10 [0,93; 1,31] p=0,2532	8,70% [-5,70%; 23,10%] p=0,2380
≥VGPR					
≥VGPR, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	117/146 (80,1%)	35/74 (47,3%)	4,39 [2,37; 8,11] p<0,0001	1,68 [1,30; 2,16] p<0,0001	32,30% [19,10%; 45,40%] p<0,0001
≥VGPR, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3367					
<75 Jahre	98/123 (79,7%)	28/64 (43,8%)	5,04 [2,60; 9,76] p<0,0001	1,82 [1,36; 2,44] p<0,0001	35,90% [21,80%; 50,00%] p<0,0001
≥75 Jahre	19/23 (82,6%)	7/10 (70,0%)	2,04 [0,36; 11,48] p=0,4227	1,18 [0,76; 1,84] p=0,4677	12,60% [-19,70%; 45,00%] p=0,4449
≥VGPR, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0599					
männlich	70/85 (82,4%)	18/46 (39,1%)	7,26 [3,22; 16,37] p<0,0001	2,10 [1,45; 3,06] p<0,0001	43,20% [27,00%; 59,50%] p<0,0001
weiblich	47/61 (77,0%)	17/28 (60,7%)	2,17 [0,83; 5,70] p=0,1134	1,27 [0,91; 1,76] p=0,1544	16,30% [-4,60%; 37,30%] p=0,1263
≥VGPR, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,7328					
≤60 ml/min	66/83 (79,5%)	18/41 (43,9%)	4,96 [2,19; 11,21] p<0,0001	1,81 [1,26; 2,60] p=0,0013	35,60% [18,10%; 53,10%] p<0,0001
>60 ml/min	51/63 (81,0%)	17/33 (51,5%)	4,00 [1,58; 10,12] p=0,0027	1,57 [1,10; 2,23] p=0,0118	29,40% [9,80%; 49,10%] p=0,0033
≥VGPR, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,1880					
normal	105/129 (81,4%)	29/64 (45,3%)	5,28 [2,72; 10,24] p<0,0001	1,80 [1,36; 2,38] p<0,0001	36,10% [22,20%; 50,00%] p<0,0001

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

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	12/17 (70,6%)	6/10 (60,0%)	1,60 [0,31; 8,25] p=0,5802	1,18 [0,65; 2,13] p=0,5904	10,60% [-26,70%; 47,90%] p=0,5779
≥VGPR, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4661					
I	30/37 (81,1%)	12/19 (63,2%)	2,50 [0,72; 8,67] p=0,1461	1,28 [0,88; 1,87] p=0,1941	17,90% [-7,20%; 43,00%] p=0,1615
II	57/68 (83,8%)	14/32 (43,8%)	6,66 [2,57; 17,24] p<0,0001	1,92 [1,28; 2,88] p=0,0017	40,10% [20,80%; 59,40%] p<0,0001
III	30/41 (73,2%)	9/23 (39,1%)	4,24 [1,43; 12,56] p=0,0079	1,87 [1,09; 3,22] p=0,0237	34,00% [9,90%; 58,20%] p=0,0057
≥VGPR, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,5558					
IgG	60/80 (75%)	15/44 (34,1%)	5,80 [2,60; 12,95]; p<0,0001	2,20 [1,43; 3,38]; p=0,0003	40,90% [24,00%; 57,80%]; p<0,0001
nicht-IgG	37/44 (84,1%)	10/17 (58,8%)	3,70 [1,05; 13,03]; p=0,0369	1,43 [0,94; 2,17]; p=0,0938	25,30% [-0,50%; 51,00%]; p=0,0546
≥VGPR, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,6733					
Hochrisiko	22/28 (78,6%)	10/20 (50,0%)	3,67 [1,04; 12,90] p=0,0405	1,57 [0,97; 2,54] p=0,0644	28,60% [1,90%; 55,20%] p=0,0357
Standardrisiko	95/117 (81,2%)	25/54 (46,3%)	5,01 [2,47; 10,17] p<0,0001	1,75 [1,30; 2,37] p=0,0002	34,90% [19,80%; 50,00%] p<0,0001
≥VGPR, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0541					
ECOG-PS 0	44/50 (88,0%)	8/21 (38,1%)	11,92 [3,50; 40,61] p<0,0001	2,31 [1,33; 4,02] p=0,0031	49,90% [27,30%; 72,50%] p<0,0001
ECOG-PS ≥1	73/96 (76,0%)	27/53 (50,9%)	3,06 [1,50; 6,24] p=0,0019	1,49 [1,12; 1,99] p=0,0062	25,10% [9,20%; 41,00%] p=0,0020

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

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
≥VGPR, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,1133					
EMA-Population	61/79 (77,2%)	23/43 (53,5%)	2,95 [1,33; 6,54] p=0,0071	1,44 [1,07; 1,96] p=0,0177	23,70% [6,20%; 41,30%] p=0,0080
Nicht EMA-Population	56/67 (83,6%)	12/31 (38,7%)	8,06 [3,06; 21,25] p<0,0001	2,16 [1,37; 3,40] p=0,0009	44,90% [25,60%; 64,20%] p<0,0001
≥CR					
≥CR, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	68/146 (46,6%)	14/74 (18,9%)	3,90 [1,99; 7,66] p<0,0001	2,50 [1,51; 4,14] p=0,0003	28,20% [16,30%; 40,20%] p<0,0001
≥CR, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2282					
<75 Jahre	55/123 (44,7%)	13/64 (20,3%)	3,17 [1,57; 6,42] p=0,0010	2,20 [1,30; 3,72] p=0,0031	24,40% [11,20%; 37,60%] p=0,0003
≥75 Jahre	13/23 (56,5%)	1/10 (10,0%)	11,70 [1,26; 108,20] p=0,0144	5,65 [0,85; 37,55] p=0,0730	46,50% [19,00%; 74,00%] p=0,0009
≥CR, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0688					
männlich	42/85 (49,4%)	6/46 (13,0%)	6,51 [2,50; 16,97] p<0,0001	3,79 [1,74; 8,23] p=0,0008	36,40% [22,00%; 50,80%] p<0,0001
weiblich	26/61 (42,6%)	8/28 (28,6%)	1,86 [0,71; 4,87] p=0,2078	1,49 [0,78; 2,87] p=0,2307	14,10% [-6,80%; 34,90%] p=0,1862
≥CR, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,5736					
≤60 ml/min	36/83 (43,4%)	8/41 (19,5%)	3,16 [1,30; 7,66] p=0,0093	2,22 [1,14; 4,34] p=0,0192	23,90% [7,70%; 40,00%] p=0,0038
>60 ml/min	32/63 (50,8%)	6/33 (18,2%)	4,64 [1,69; 12,79] p=0,0020	2,79 [1,30; 5,99] p=0,0084	32,60% [14,60%; 50,70%] p=0,0004
≥CR, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,0243					

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

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
normal	63/129 (48,8%)	10/64 (15,6%)	5,16 [2,42; 11,00] p<0,0001	3,13 [1,72; 5,67] p=0,0002	33,20% [20,80%; 45,60%] p<0,0001
beeinträchtigt	5/17 (29,4%)	4/10 (40,0%)	0,63 [0,12; 3,22] p=0,5802	0,73 [0,26; 2,12] p=0,5688	-10,60% [-47,90%; 26,70%] p=0,5779
≥CR, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7992					
I	18/37 (48,6%)	5/19 (26,3%)	2,65 [0,79; 8,87] p=0,1109	1,85 [0,81; 4,21] p=0,1429	22,30% [-3,20%; 47,90%] p=0,0863
II	33/68 (48,5%)	6/32 (18,8%)	4,09 [1,49; 11,19] p=0,0046	2,59 [1,21; 5,54] p=0,0144	29,80% [11,80%; 47,80%] p=0,0012
III	17/41 (41,5%)	3/23 (13,0%)	4,72 [1,21; 18,46] p=0,0195	3,18 [1,04; 9,71] p=0,0423	28,40% [8,00%; 48,80%] p=0,0064
≥CR, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,2319					
IgG	33/80 (41,3%)	4/44 (9,1%)	7,02 [2,29; 21,52]; p=0,0002	4,54 [1,72; 11,97]; p=0,0023	32,20% [18,40%; 45,90%]; p<0,0001
nicht-IgG	26/44 (59,1%)	6/17 (35,3%)	2,65 [0,83; 8,47]; p=0,0979	1,67 [0,84; 3,33]; p=0,1426	23,80% [-3,20%; 50,80%]; p=0,0837
≥CR, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,0892					
Hochrisiko	16/28 (57,1%)	2/20 (10,0%)	12,00 [2,32; 61,95] p=0,0010	5,71 [1,48; 22,12] p=0,0116	47,10% [24,60%; 69,70%] p<0,0001
Standardrisiko	52/117 (44,4%)	12/54 (22,2%)	2,80 [1,34; 5,86] p=0,0054	2,00 [1,17; 3,43] p=0,0116	22,20% [7,90%; 36,50%] p=0,0023
≥CR, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2371					
ECOG-PS 0	23/50 (46,0%)	2/21 (9,5%)	8,09 [1,70; 38,49] p=0,0035	4,83 [1,25; 18,67] p=0,0224	36,50% [17,80%; 55,10%] p=0,0001

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

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
ECOG-PS \geq 1	45/96 (46,9%)	12/53 (22,6%)	3,02 [1,41; 6,43] p=0,0037	2,07 [1,21; 3,56] p=0,0084	24,20% [9,20%; 39,30%] p=0,0016
\geqCR, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,8266					
EMA-Population	35/79 (44,3%)	8/43 (18,6%)	3,48 [1,43; 8,45] p=0,0047	2,38 [1,22; 4,66] p=0,0114	25,70% [9,70%; 41,70%] p=0,0016
Nicht EMA-Population	33/67 (49,3%)	6/31 (19,4%)	4,04 [1,47; 11,12] p=0,0051	2,54 [1,19; 5,43] p=0,0158	29,90% [11,50%; 48,20%] p=0,0014
sCR					
sCR, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	52/146 (35,6%)	6/74 (8,1%)	6,56 [2,62; 16,45] p<0,0001	4,45 [2,00; 9,87] p=0,0002	27,80% [17,90%; 37,70%] p<0,0001
sCR, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9415					
<75 Jahre	43/123 (35,0%)	5/64 (7,8%)	6,34 [2,37; 16,99] p<0,0001	4,47 [1,86; 10,74] p=0,0008	27,10% [16,50%; 37,80%] p<0,0001
\geq 75 Jahre	9/23 (39,1%)	1/10 (10,0%)	5,79 [0,62; 53,77] p=0,0994	3,91 [0,57; 26,91] p=0,1655	29,10% [1,90%; 56,40%] p=0,0363
sCR, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3445					
männlich	33/85 (38,8%)	3/46 (6,5%)	9,10 [2,61; 31,72] p<0,0001	5,95 [1,93; 18,36] p=0,0019	32,30% [19,70%; 44,90%] p<0,0001
weiblich	19/61 (31,1%)	3/28 (10,7%)	3,77 [1,01; 14,03] p=0,0391	2,91 [0,94; 9,02] p=0,0648	20,40% [4,10%; 36,80%] p=0,0141
sCR, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,9595					
\leq 60 ml/min	28/83 (33,7%)	3/41 (7,3%)	6,45 [1,83; 22,74] p=0,0015	4,61 [1,49; 14,28] p=0,0080	26,40% [13,50%; 39,30%] p<0,0001

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

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
>60 ml/min	24/63 (38,1%)	3/33 (9,1%)	6,15 [1,69; 22,38] p=0,0028	4,19 [1,36; 12,89] p=0,0125	29,00% [13,50%; 44,50%] p=0,0002
sCR, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,0017					
normal	50/129 (38,8%)	3/64 (4,7%)	12,87 [3,83; 43,24] p<0,0001	8,27 [2,68; 25,49] p=0,0002	34,10% [24,20%; 43,90%] p<0,0001
beeinträchtigt	2/17 (11,8%)	3/10 (30,0%)	0,31 [0,04; 2,30] p=0,2477	0,39 [0,08; 1,96] p=0,2544	-18,20% [-50,50%; 14,00%] p=0,2680
sCR, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1107					
I	12/37 (32,4%)	3/19 (15,8%)	2,56 [0,62; 10,51] p=0,1870	2,05 [0,66; 6,41] p=0,2150	16,60% [-5,60%; 38,90%] p=0,1431
II	27/68 (39,7%)	3/32 (9,4%)	6,37 [1,76; 22,99] p=0,0021	4,24 [1,39; 12,93] p=0,0113	30,30% [14,90%; 45,70%] p=0,0001
III	13/41 (31,7%)	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	31,70% [17,50%; 46,00%] p<0,0001
sCR, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,8064					
IgG	24/80 (30%)	2/44 (4,5%)	9,00 [2,01; 40,21]; p=0,0009	6,60 [1,64; 26,62]; p=0,0080	25,50% [13,70%; 37,20%]; p<0,0001
nicht-IgG	21/44 (47,7%)	2/17 (11,8%)	6,85 [1,40; 33,57]; p=0,0100	4,06 [1,06; 15,46]; p=0,0402	36,00% [14,70%; 57,20%]; p=0,0009
sCR, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,4598					
Hochrisiko	11/28 (39,3%)	1/20 (5,0%)	12,29 [1,43; 105,45] p=0,0074	7,86 [1,10; 56,06] p=0,0398	34,30% [13,80%; 54,70%] p=0,0010
Standardrisiko	41/117 (35,0%)	5/54 (9,3%)	5,29 [1,95; 14,31] p=0,0004	3,79 [1,58; 9,04] p=0,0027	25,80% [14,20%; 37,40%] p<0,0001

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Patienten mit Ereignis n/N (%)		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
sCR, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5797							
ECOG-PS 0	17/50 (34,0%)		1/21 (4,8%)		10,30 [1,27; 83,45] p=0,0103	7,14 [1,01; 50,25] p=0,0483	29,20% [13,30%; 45,20%] p=0,0003
ECOG-PS ≥1	35/96 (36,5%)		5/53 (9,4%)		5,51 [2,00; 15,13] p=0,0004	3,87 [1,61; 9,27] p=0,0025	27,00% [14,60%; 39,50%] p<0,0001
sCR, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,4897							
EMA-Population	26/79 (32,9%)		4/43 (9,3%)		4,78 [1,54; 14,82] p=0,0040	3,54 [1,32; 9,47] p=0,0119	23,60% [10,10%; 37,10%] p=0,0006
Nicht EMA-Population	26/67 (38,8%)		2/31 (6,5%)		9,20 [2,02; 41,82] p=0,0010	6,01 [1,52; 23,76] p=0,0105	32,40% [17,80%; 46,90%] p<0,0001

Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen – RCTTabelle 4-239 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen*, Studie OCTANS

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Zeit bis zum ersten Ansprechen ≥PR (ITT)						
Zeit bis zum ersten Ansprechen ≥PR (ITT), Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	132/146 (90,4%)	0,79 [NA; NA]	60/74 (81,1%)	1,41 [0,82; 1,45]	1,48 [1,06; 2,06] p=0,0222	0,0216
Zeit bis zum ersten Ansprechen ≥PR (ITT), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1481						
<75 Jahre	111/123 (90,2%)	0,79 [0,76; 0,82]	52/64 (81,3%)	1,45 [0,82; 1,45]	1,56 [1,10; 2,22] p=0,0126	0,0121
≥75 Jahre	21/23 (91,3%)	0,79 [0,76; 0,82]	8/10 (80,0%)	0,76 [0,72; 0,85]	0,69 [0,26; 1,84] p=0,4553	0,4536

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Zeit bis zum ersten Ansprechen \geqPR (ITT), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3543						
männlich	78/85 (91,8%)	0,79 [0,76; 0,82]	36/46 (78,3%)	1,45 [0,95; 1,48]	1,65 [1,09; 2,50] p=0,0176	0,0166
weiblich	54/61 (88,5%)	0,79 [0,76; 0,82]	24/28 (85,7%)	0,81 [0,76; 1,45]	1,16 [0,68; 1,98] p=0,5803	0,5800
Zeit bis zum ersten Ansprechen \geqPR (ITT), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,4259						
\leq 60 ml/min	76/83 (91,6%)	0,79 [0,79; 0,85]	33/41 (80,5%)	1,45 [0,82; 1,51]	1,34 [0,87; 2,08] p=0,1888	0,1876
>60 ml/min	56/63 (88,9%)	0,76 [0,76; 0,79]	27/33 (81,8%)	0,85 [0,79; 1,45]	1,72 [1,05; 2,80] p=0,0303	0,0289
Zeit bis zum ersten Ansprechen \geqPR (ITT), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,7631						
normal	117/129 (90,7%)	0,79 [0,79; 0,82]	52/64 (81,3%)	1,41 [0,82; 1,45]	1,46 [1,03; 2,07] p=0,0327	0,0319
beeinträchtigt	15/17 (88,2%)	0,76 [0,72; 0,85]	8/10 (80,0%)	0,82 [0,69; 2,76]	1,68 [0,66; 4,28] p=0,2735	0,2697
Zeit bis zum ersten Ansprechen \geqPR (ITT), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6880						
I	35/37 (94,6%)	1,18 [0,79; 1,74]	16/19 (84,2%)	1,45 [0,82; 2,14]	1,22 [0,64; 2,31] p=0,5445	0,5440
II	60/68 (88,2%)	0,79 [0,76; 0,79]	24/32 (75,0%)	1,41 [0,79; 1,48]	1,79 [1,08; 2,97] p=0,0240	0,0226
III	37/41 (90,2%)	0,76 [0,76; 0,82]	20/23 (87,0%)	0,82 [0,76; 1,97]	1,35 [0,74; 2,43] p=0,3255	0,3242
Zeit bis zum ersten Ansprechen \geqPR (ITT), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,6886						
IgG	72/80 (90,0%)	0,79 [0,76; 0,85]	35/44 (79,5%)	1,45 [0,79; 1,51]	1,77 [1,15; 2,74] p=0,0095	0,0087

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
nicht-IgG	40/44 (90,9%)	0,79 [0,76; 0,79]	13/17 (76,5%)	0,92 [0,72; 1,51]	1,41 [0,72; 2,75] p=0,3179	0,3161
Zeit bis zum ersten Ansprechen \geqPR (ITT), Subgruppe: Zytopogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,4701						
Hochrisiko	24/28 (85,7%)	0,79 [0,76; 0,82]	18/20 (90,0%)	0,82 [0,76; 1,45]	1,17 [0,60; 2,27] p=0,6457	0,6454
Standardrisiko	107/117 (91,5%)	0,79 [0,76; 0,82]	42/54 (77,8%)	1,45 [0,82; 1,51]	1,59 [1,09; 2,33] p=0,0163	0,0156
Zeit bis zum ersten Ansprechen \geqPR (ITT), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3352						
ECOG-PS 0	49/50 (98,0%)	0,79 [0,76; 0,82]	16/21 (76,2%)	1,45 [0,79; 2,14]	1,85 [1,02; 3,34] p=0,0422	0,0397
ECOG-PS \geq 1	83/96 (86,5%)	0,79 [0,76; 0,82]	44/53 (83,0%)	0,95 [0,76; 1,45]	1,31 [0,89; 1,95] p=0,1749	0,1739
Zeit bis zum ersten Ansprechen \geqPR (ITT), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,6075						
EMA-Population	70/79 (88,6%)	0,79 [0,76; 0,82]	34/43 (79,1%)	0,95 [0,79; 1,45]	1,60 [1,04; 2,48] p=0,0336	0,0324
Nicht EMA-Population	62/67 (92,5%)	0,79 [0,76; 0,82]	26/31 (83,9%)	1,45 [0,79; 1,51]	1,28 [0,78; 2,09] p=0,3332	0,3323
Zeit bis zum Ansprechen \geqVGPR (ITT)						
Zeit bis zum Ansprechen \geqVGPR (ITT), Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	117/146 (80,1%)	2,89 [2,33; 3,38]	35/74 (47,3%)	9,04 [4,24; NA]	2,21 [1,49; 3,27] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zum Ansprechen \geqVGPR (ITT), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0477						
<75 Jahre	98/123 (79,7%)	2,89 [2,33; 3,48]	28/64 (43,8%)	13,63 [4,70; NA]	2,41 [1,57; 3,69] p<0,0001	<0,0001

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
≥75 Jahre	19/23 (82,6%)	2,86 [2,14; 5,55]	7/10 (70,0%)	2,15 [0,76; 5,58]	0,87 [0,36; 2,11] p=0,7635	0,7634
Zeit bis zum Ansprechen ≥VGPR (ITT), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0781						
männlich	70/85 (82,4%)	2,89 [2,33; 3,58]	18/46 (39,1%)	NA [4,34; NA]	2,88 [1,71; 4,87] p<0,0001	<0,0001
weiblich	47/61 (77,0%)	2,86 [2,14; 3,12]	17/28 (60,7%)	2,83 [2,14; NA]	1,39 [0,79; 2,45] p=0,2524	0,2503
Zeit bis zum Ansprechen ≥VGPR (ITT), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,9301						
≤60 ml/min	66/83 (79,5%)	3,06 [2,40; 3,58]	18/41 (43,9%)	13,63 [4,24; NA]	2,23 [1,31; 3,77] p=0,0030	0,0024
>60 ml/min	51/63 (81,0%)	2,40 [2,14; 3,48]	17/33 (51,5%)	4,70 [2,17; NA]	2,13 [1,22; 3,72] p=0,0080	0,0067
Zeit bis zum Ansprechen ≥VGPR (ITT), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,0478						
normal	105/129 (81,4%)	2,86 [2,20; 3,48]	29/64 (45,3%)	12,48 [4,34; NA]	2,50 [1,65; 3,80] p<0,0001	<0,0001
beeinträchtigt	12/17 (70,6%)	3,12 [1,48; 7,59]	6/10 (60,0%)	1,51 [0,69; NA]	0,95 [0,35; 2,59] p=0,9153	0,9152
Zeit bis zum Ansprechen ≥VGPR (ITT), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0498						
I	30/37 (81,1%)	3,12 [2,79; 7,06]	12/19 (63,2%)	4,34 [0,85; NA]	1,04 [0,53; 2,05] p=0,9026	0,9018
II	57/68 (83,8%)	2,83 [2,14; 3,38]	14/32 (43,8%)	12,48 [2,83; NA]	3,30 [1,80; 6,03] p=0,0001	<0,0001
III	30/41 (73,2%)	2,40 [2,14; 4,83]	9/23 (39,1%)	NA [2,76; NA]	2,66 [1,25; 5,64] p=0,0110	0,0084

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Zeit bis zum Ansprechen \geqVGPR (ITT), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,2016						
IgG	60/80 (75,0%)	4,01 [3,05; 5,72]	15/44 (34,1%)	27,76 [8,34; NA]	3,21 [1,81; 5,68] p<0,0001	<0,0001
nicht-IgG	37/44 (84,1%)	2,14 [1,51; 2,37]	10/17 (58,8%)	2,10 [1,45; NA]	1,46 [0,71; 3,01] p=0,3022	0,2995
Zeit bis zum Ansprechen \geqVGPR (ITT), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,6909						
Hochrisiko	22/28 (78,6%)	2,14 [1,48; 3,48]	10/20 (50,0%)	8,35 [1,45; NA]	2,34 [1,08; 5,07] p=0,0317	0,0277
Standardrisiko	95/117 (81,2%)	2,89 [2,40; 3,55]	25/54 (46,3%)	12,48 [4,24; NA]	2,18 [1,40; 3,40] p=0,0006	0,0005
Zeit bis zum Ansprechen \geqVGPR (ITT), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1928						
ECOG-PS 0	44/50 (88,0%)	2,92 [2,14; 4,27]	8/21 (38,1%)	NA [2,83; NA]	3,39 [1,57; 7,30] p=0,0018	0,0010
ECOG-PS \geq 1	73/96 (76,0%)	2,86 [2,33; 3,48]	27/53 (50,9%)	5,58 [2,83; NA]	1,81 [1,16; 2,83] p=0,0092	0,0083
Zeit bis zum Ansprechen \geqVGPR (ITT), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,1238						
EMA-Population	61/79 (77,2%)	2,89 [2,37; 4,01]	23/43 (53,5%)	4,70 [2,76; NA]	1,74 [1,07; 2,83] p=0,0249	0,0231
Nicht EMA-Population	56/67 (83,6%)	2,79 [2,14; 3,12]	12/31 (38,7%)	27,76 [9,04; NA]	3,04 [1,62; 5,73] p=0,0006	0,0003
Zeit bis zum Ansprechen \geqCR (ITT)						
Zeit bis zum Ansprechen \geqCR (ITT), Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	68/146 (46,6%)	12,71 [9,79; NA]	14/74 (18,9%)	NA [NA; NA]	2,74 [1,52; 4,92] p=0,0008	0,0005
Zeit bis zum Ansprechen \geqCR (ITT), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2240						

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
<75 Jahre	55/123 (44,7%)	13,11 [9,92; NA]	13/64 (20,3%)	NA [NA; NA]	2,12 [1,16; 3,88] p=0,0153	0,0131
≥75 Jahre	13/23 (56,5%)	7,62 [5,39; NA]	1/10 (10,0%)	NA [11,14; NA]	7,22 [0,94; 55,67] p=0,0580	0,0272
Zeit bis zum Ansprechen ≥CR (ITT), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0578						
männlich	42/85 (49,4%)	12,81 [8,97; NA]	6/46 (13,0%)	NA [NA; NA]	3,99 [1,69; 9,40] p=0,0016	0,0006
weiblich	26/61 (42,6%)	12,71 [9,00; NA]	8/28 (28,6%)	NA [7,79; NA]	1,38 [0,63; 3,06] p=0,4234	0,4213
Zeit bis zum Ansprechen ≥CR (ITT), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,3411						
≤60 ml/min	36/83 (43,4%)	20,11 [9,79; NA]	8/41 (19,5%)	NA [12,55; NA]	1,91 [0,89; 4,13] p=0,0982	0,0925
>60 ml/min	32/63 (50,8%)	9,92 [5,82; NA]	6/33 (18,2%)	NA [NA; NA]	3,41 [1,42; 8,18] p=0,0060	0,0035
Zeit bis zum Ansprechen ≥CR (ITT), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,0259						
normal	63/129 (48,8%)	11,11 [9,10; NA]	10/64 (15,6%)	NA [NA; NA]	3,25 [1,67; 6,34] p=0,0006	0,0003
beeinträchtigt	5/17 (29,4%)	NA [4,24; NA]	4/10 (40,0%)	11,60 [3,45; NA]	0,65 [0,17; 2,48] p=0,5305	0,5276
Zeit bis zum Ansprechen ≥CR (ITT), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7147						
I	18/37 (48,6%)	12,71 [8,97; NA]	5/19 (26,3%)	NA [11,60; NA]	1,79 [0,66; 4,86] p=0,2512	0,2447
II	33/68 (48,5%)	11,11 [7,82; NA]	6/32 (18,8%)	NA [11,14; NA]	2,59 [1,08; 6,20] p=0,0325	0,0265

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
III	17/41 (41,5%)	11,86 [8,71; NA]	3/23 (13,0%)	NA [10,09; NA]	3,40 [0,99; 11,65] p=0,0514	0,0385
Zeit bis zum Ansprechen \geqCR (ITT), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,1905						
IgG	33/80 (41,3%)	20,11 [10,84; NA]	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	4,47 [1,58; 12,66] p=0,0048	0,0020
nicht-IgG	26/44 (59,1%)	6,27 [4,43; 10,35]	6/17 (35,3%)	12,55 [4,86; NA]	1,80 [0,74; 4,40] p=0,1935	0,1871
Zeit bis zum Ansprechen \geqCR (ITT), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,1250						
Hochrisiko	16/28 (57,1%)	9,79 [5,85; 23,59]	2/20 (10,0%)	NA [NA; NA]	6,51 [1,49; 28,46] p=0,0128	0,0043
Standardrisiko	52/117 (44,4%)	18,14 [9,76; NA]	12/54 (22,2%)	NA [12,55; NA]	1,94 [1,03; 3,64] p=0,0396	0,0362
Zeit bis zum Ansprechen \geqCR (ITT), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2854						
ECOG-PS 0	23/50 (46,0%)	NA [8,97; NA]	2/21 (9,5%)	NA [NA; NA]	5,03 [1,18; 21,38] p=0,0287	0,0151
ECOG-PS \geq 1	45/96 (46,9%)	11,86 [9,00; 22,11]	12/53 (22,6%)	NA [11,60; NA]	2,13 [1,12; 4,03] p=0,0208	0,0180
Zeit bis zum Ansprechen \geqCR (ITT), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,8797						
EMA-Population	35/79 (44,3%)	20,11 [8,71; NA]	8/43 (18,6%)	NA [NA; NA]	2,50 [1,16; 5,42] p=0,0201	0,0162
Nicht EMA-Population	33/67 (49,3%)	11,86 [8,97; NA]	6/31 (19,4%)	NA [12,55; NA]	2,41 [1,01; 5,75] p=0,0479	0,0411

Morbidität – Dauer des Ansprechens – RCTTabelle 4-240 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Dauer des Ansprechens*, Studie OCTANS

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Dauer des Ansprechens \geqPR (Population mit bewertbarem Ansprechen)						
Dauer des Ansprechens \geqPR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	61/132 (46,2%)	41,27 [35,09; 46,03]	34/60 (56,7%)	18,46 [16,79; 21,88]	0,34 [0,21; 0,54] p<0,0001	<0,0001
Dauer des Ansprechens \geqPR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4463						
<75 Jahre	53/111 (47,7%)	38,08 [30,62; NA]	31/52 (59,6%)	17,97 [14,82; 21,88]	0,33 [0,21; 0,52] p<0,0001	<0,0001
\geq 75 Jahre	8/21 (38,1%)	46,03 [24,02; NA]	3/8 (37,5%)	21,19 [14,85; NA]	0,73 [0,18; 2,88] p=0,6537	0,6526
Dauer des Ansprechens \geqPR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8364						
männlich	31/78 (39,7%)	43,47 [36,53; NA]	18/36 (50,0%)	17,97 [13,11; 23,03]	0,38 [0,21; 0,70] p=0,0019	0,0013
weiblich	30/54 (55,6%)	35,09 [24,05; 45,50]	16/24 (66,7%)	18,53 [9,56; 23,52]	0,33 [0,17; 0,63] p=0,0007	0,0004
Dauer des Ansprechens \geqPR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,5898						
\leq 60 ml/min	39/76 (51,3%)	36,93 [25,56; 46,03]	21/33 (63,6%)	17,97 [13,11; 21,06]	0,31 [0,18; 0,55] p<0,0001	<0,0001
>60 ml/min	22/56 (39,3%)	43,47 [35,91; NA]	13/27 (48,1%)	21,88 [14,85; 32,00]	0,40 [0,20; 0,81] p=0,0104	0,0082
Dauer des Ansprechens \geqPR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,0173						
normal	51/117 (43,6%)	42,35 [36,53; NA]	30/52 (57,7%)	18,33 [16,79; 21,19]	0,29 [0,18; 0,47] p<0,0001	<0,0001

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
beeinträchtigt	10/15 (66,7%)	24,05 [17,58; 30,62]	4/8 (50,0%)	23,52 [3,02; NA]	1,16 [0,36; 3,74] p=0,8057	0,8055
Dauer des Ansprechens \geqPR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4918						
I	17/35 (48,6%)	40,58 [24,21; NA]	9/16 (56,3%)	18,53 [17,54; NA]	0,50 [0,22; 1,17] p=0,1090	0,1030
II	25/60 (41,7%)	45,50 [35,91; NA]	12/24 (50,0%)	21,06 [13,08; NA]	0,29 [0,14; 0,60] p=0,0008	0,0004
III	19/37 (51,4%)	42,35 [15,44; NA]	13/20 (65,0%)	14,82 [7,66; 22,57]	0,32 [0,15; 0,70] p=0,0042	0,0027
Dauer des Ansprechens \geqPR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,0943						
IgG	36/72 (50,0%)	38,08 [24,87; NA]	24/35 (68,6%)	17,74 [13,11; 21,06]	0,31 [0,18; 0,54] p<0,0001	<0,0001
nicht-IgG	19/40 (47,5%)	41,26 [25,82; NA]	4/13 (30,8%)	NA [7,62; NA]	0,80 [0,27; 2,37] p=0,6819	0,6815
Dauer des Ansprechens \geqPR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,9851						
Hochrisiko	14/24 (58,3%)	40,58 [20,76; 43,47]	11/18 (61,1%)	16,79 [12,26; 18,46]	0,33 [0,14; 0,75] p=0,0083	0,0059
Standardrisiko	46/107 (43,0%)	42,35 [35,09; NA]	23/42 (54,8%)	21,06 [17,28; 23,03]	0,38 [0,22; 0,63] p=0,0002	0,0001
Dauer des Ansprechens \geqPR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4018						
ECOG-PS 0	22/49 (44,9%)	42,35 [27,40; NA]	8/16 (50,0%)	18,46 [16,79; NA]	0,45 [0,20; 1,03] p=0,0603	0,0543
ECOG-PS \geq 1	39/83 (47,0%)	38,08 [29,11; NA]	26/44 (59,1%)	20,70 [13,11; 22,57]	0,32 [0,19; 0,54] p<0,0001	<0,0001

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Dauer des Ansprechens \geqPR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,7865						
EMA-Population	28/70 (40,0%)	46,03 [31,77; NA]	16/34 (47,1%)	18,53 [14,85; 23,03]	0,36 [0,19; 0,68] p=0,0017	0,0011
Nicht EMA-Population	33/62 (53,2%)	38,08 [24,97; 43,47]	18/26 (69,2%)	17,97 [12,45; 22,57]	0,31 [0,17; 0,58] p=0,0003	0,0001
Dauer des Ansprechens \geqVGPR (Population mit bewertbarem Ansprechen)						
Dauer des Ansprechens \geqVGPR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	49/117 (41,9%)	40,54 [36,53; NA]	19/35 (54,3%)	20,50 [15,90; 24,44]	0,39 [0,22; 0,70] p=0,0016	0,0012
Dauer des Ansprechens \geqVGPR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8474						
<75 Jahre	42/98 (42,9%)	40,58 [35,58; NA]	16/28 (57,1%)	20,70 [13,34; 28,75]	0,42 [0,23; 0,76] p=0,0038	0,0029
\geq 75 Jahre	7/19 (36,8%)	39,85 [25,04; NA]	3/7 (42,9%)	18,43 [14,23; NA]	0,55 [0,14; 2,22] p=0,3988	0,3923
Dauer des Ansprechens \geqVGPR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4371						
männlich	25/70 (35,7%)	40,97 [37,39; NA]	7/18 (38,9%)	20,70 [15,90; NA]	0,59 [0,26; 1,39] p=0,2300	0,2250
weiblich	24/47 (51,1%)	36,93 [23,26; NA]	12/17 (70,6%)	20,50 [9,33; 24,44]	0,37 [0,18; 0,75] p=0,0063	0,0046
Dauer des Ansprechens \geqVGPR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,9229						
\leq 60 ml/min	32/66 (48,5%)	37,39 [29,11; NA]	10/18 (55,6%)	20,70 [5,55; NA]	0,42 [0,20; 0,89] p=0,0229	0,0192
>60 ml/min	17/51 (33,3%)	42,05 [36,53; NA]	9/17 (52,9%)	20,50 [14,23; NA]	0,39 [0,17; 0,89] p=0,0252	0,0205
Dauer des Ansprechens \geqVGPR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,0284						

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
normal	42/105 (40,0%)	40,97 [36,93; NA]	16/29 (55,2%)	20,50 [15,90; 24,44]	0,33 [0,18; 0,61] p=0,0003	0,0002
beeinträchtigt	7/12 (58,3%)	19,12 [13,01; NA]	3/6 (50,0%)	23,52 [3,02; NA]	1,51 [0,38; 6,07] p=0,5571	0,5546
Dauer des Ansprechens \geqVGPR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2002						
I	14/30 (46,7%)	39,85 [15,05; NA]	6/12 (50,0%)	22,11 [13,34; NA]	0,79 [0,30; 2,10] p=0,6402	0,6396
II	23/57 (40,4%)	40,54 [36,53; NA]	6/14 (42,9%)	28,75 [6,18; NA]	0,40 [0,16; 1,00] p=0,0503	0,0432
III	12/30 (40,0%)	42,05 [25,10; NA]	7/9 (77,8%)	19,81 [3,02; 22,57]	0,19 [0,07; 0,54] p=0,0017	0,0005
Dauer des Ansprechens \geqVGPR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,1242						
IgG	26/60 (43,3%)	39,85 [29,54; NA]	11/15 (73,3%)	18,43 [6,18; 24,44]	0,34 [0,17; 0,71] p=0,0037	0,0024
nicht-IgG	17/37 (45,9%)	40,57 [25,03; NA]	3/10 (30,0%)	NA [2,40; NA]	0,95 [0,28; 3,26] p=0,9330	0,9330
Dauer des Ansprechens \geqVGPR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,8069						
Hochrisiko	14/22 (63,6%)	35,58 [19,61; 40,58]	6/10 (60,0%)	18,33 [2,40; NA]	0,48 [0,18; 1,28] p=0,1412	0,1329
Standardrisiko	35/95 (36,8%)	NA [36,93; NA]	13/25 (52,0%)	20,70 [18,43; NA]	0,43 [0,22; 0,82] p=0,0110	0,0089
Dauer des Ansprechens \geqVGPR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2245						
ECOG-PS 0	19/44 (43,2%)	39,85 [24,05; NA]	3/8 (37,5%)	NA [5,55; NA]	0,82 [0,24; 2,78] p=0,7468	0,7465

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
ECOG-PS \geq 1	30/73 (41,1%)	40,58 [30,36; NA]	16/27 (59,3%)	20,50 [14,23; 23,52]	0,35 [0,18; 0,66] p=0,0011	0,0007
Dauer des Ansprechens \geqVGPR (Population mit bewertbarem Ansprechen), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,4312						
EMA-Population	21/61 (34,4%)	NA [39,85; NA]	12/23 (52,2%)	18,43 [13,34; 28,75]	0,34 [0,16; 0,70] p=0,0036	0,0023
Nicht EMA-Population	28/56 (50,0%)	37,39 [25,10; 42,05]	7/12 (58,3%)	23,52 [5,55; NA]	0,47 [0,20; 1,13] p=0,0923	0,0850

Morbidität – Minimale Resterkrankung (MRD)-Negativität – RCTTabelle 4-241 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *MRD-Negativitätsrate*, Studie OCTANS

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10-5), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	59/146 (40,4%)	8/74 (10,8%)	6,03 [2,65; 13,73] p<0,0001	3,82 [1,93; 7,57] p=0,0001	30,20% [19,60%; 40,70%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10-5), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5656					
<75 Jahre	47/123 (38,2%)	7/64 (10,9%)	5,04 [2,12; 11,96] p<0,0001	3,49 [1,68; 7,28] p=0,0008	27,30% [15,80%; 38,80%] p<0,0001
\geq 75 Jahre	12/23 (52,2%)	1/10 (10,0%)	9,82 [1,06; 90,59] p=0,0248	5,22 [0,78; 34,89] p=0,0884	42,20% [14,60%; 69,80%] p=0,0028
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10-5), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1455					
männlich	35/85 (41,2%)	3/46 (6,5%)	10,03 [2,88; 34,93] p<0,0001	6,31 [2,05; 19,41] p=0,0013	34,70% [22,00%; 47,30%] p<0,0001

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

	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
weiblich	24/61 (39,3%)	5/28 (17,9%)	2,98 [1,00; 8,92] p=0,0458	2,20 [0,94; 5,17] p=0,0696	21,50% [2,70%; 40,20%] p=0,0247
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10-5), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,9511					
≤60 ml/min	31/83 (37,3%)	4/41 (9,8%)	5,51 [1,79; 16,96] p=0,0014	3,83 [1,45; 10,12] p=0,0068	27,60% [13,80%; 41,40%] p<0,0001
>60 ml/min	28/63 (44,4%)	4/33 (12,1%)	5,80 [1,82; 18,45] p=0,0015	3,67 [1,41; 9,57] p=0,0079	32,30% [15,80%; 48,90%] p=0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10-5), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,0079					
normal	56/129 (43,4%)	5/64 (7,8%)	9,05 [3,41; 24,05] p<0,0001	5,56 [2,34; 13,19] p=0,0001	35,60% [24,80%; 46,40%] p<0,0001
beeinträchtigt	3/17 (17,6%)	3/10 (30,0%)	0,50 [0,08; 3,15] p=0,4644	0,59 [0,15; 2,38] p=0,4565	-12,40% [-46,00%; 21,30%] p=0,4724
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10-5), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6990					
I	15/37 (40,5%)	3/19 (15,8%)	3,64 [0,90; 14,70] p=0,0628	2,57 [0,85; 7,79] p=0,0957	24,80% [2,00%; 47,50%] p=0,0332
II	31/68 (45,6%)	3/32 (9,4%)	8,10 [2,25; 29,16] p=0,0004	4,86 [1,61; 14,73] p=0,0051	36,20% [20,70%; 51,80%] p<0,0001
III	13/41 (31,7%)	2/23 (8,7%)	4,88 [0,99; 23,97] p=0,0386	3,65 [0,90; 14,76] p=0,0698	23,00% [4,70%; 41,30%] p=0,0138
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10-5), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,8937					
IgG	30/80 (37,5%)	4/44 (9,1%)	6,00 [1,95; 18,45]; p=0,0007	4,12 [1,55; 10,95]; p=0,0044	28,40% [14,80%; 42,00%]; p<0,0001
nicht-IgG	21/44 (47,7%)	2/17 (11,8%)	6,85 [1,40; 33,57]; p=0,0100	4,06 [1,06; 15,46]; p=0,0402	36,00% [14,70%; 57,20%]; p=0,0009

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert	
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10-5), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,3794							
Hochrisiko	11/28 (39,3%)	46,82 [40,38; NA]	1/20 (5,0%)	20,57 [16,39; 23,79]	12,29 [1,43; 105,45] p=0,0074	7,86 [1,10; 56,06] p=0,0398	34,30% [13,80%; 54,70%] p=0,0010
Standardrisiko	48/117 (41,0%)	46,82 [40,38; NA]	7/54 (13,0%)	20,57 [16,39; 23,79]	4,67 [1,95; 11,21] p=0,0003	3,17 [1,53; 6,53] p=0,0018	28,10% [15,40%; 40,70%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10-5), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2474							
ECOG-PS 0	21/50 (42,0%)	46,82 [40,38; NA]	1/21 (4,8%)	20,57 [16,39; 23,79]	14,48 [1,80; 116,56] p=0,0021	8,82 [1,27; 61,39] p=0,0279	37,20% [20,80%; 53,70%] p<0,0001
ECOG-PS ≥1	38/96 (39,6%)	46,82 [40,38; NA]	7/53 (13,2%)	20,57 [16,39; 23,79]	4,30 [1,76; 10,53] p=0,0008	3,00 [1,44; 6,24] p=0,0033	26,40% [13,00%; 39,70%] p=0,0001
MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10-5), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,5171							
EMA-Population	29/79 (36,7%)	46,82 [40,38; NA]	5/43 (11,6%)	20,57 [16,39; 23,79]	4,41 [1,56; 12,45] p=0,0033	3,16 [1,32; 7,56] p=0,0099	25,10% [10,80%; 39,40%] p=0,0006
Nicht EMA-Population	30/67 (44,8%)	46,82 [40,38; NA]	3/31 (9,7%)	20,57 [16,39; 23,79]	7,57 [2,10; 27,34] p=0,0007	4,63 [1,53; 14,01] p=0,0067	35,10% [19,30%; 50,90%] p<0,0001

Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RCTTabelle 4-242 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, Studie OCTANS

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	57/146 (39,0%)	46,82 [40,38; NA]	46/74 (62,2%)	20,57 [16,39; 23,79]	0,31 [0,20; 0,47] p<0,0001	<0,0001

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6975						
<75 Jahre	52/123 (42,3%)	46,00 [38,34; NA]	42/64 (65,6%)	20,57 [14,03; 23,79]	0,33 [0,22; 0,50] p<0,0001	<0,0001
≥75 Jahre	5/23 (21,7%)	48,62 [48,62; NA]	4/10 (40,0%)	19,75 [16,92; NA]	0,23 [0,06; 0,93] p=0,0386	0,0262
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4544						
männlich	29/85 (34,1%)	48,62 [44,16; NA]	29/46 (63,0%)	17,35 [14,03; 27,57]	0,29 [0,17; 0,49] p<0,0001	<0,0001
weiblich	28/61 (45,9%)	41,07 [32,72; NA]	17/28 (60,7%)	23,00 [13,34; 24,38]	0,35 [0,19; 0,65] p=0,0008	0,0005
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,9053						
≤60 ml/min	38/83 (45,8%)	44,16 [35,88; NA]	29/41 (70,7%)	16,89 [11,37; 23,62]	0,31 [0,18; 0,51] p<0,0001	<0,0001
>60 ml/min	19/63 (30,2%)	NA [40,54; NA]	17/33 (51,5%)	20,99 [16,39; 30,26]	0,31 [0,16; 0,60] p=0,0005	0,0003
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,0475						
normal	45/129 (34,9%)	NA [41,07; NA]	40/64 (62,5%)	20,57 [16,39; 23,79]	0,27 [0,17; 0,42] p<0,0001	<0,0001
beeinträchtigt	12/17 (70,6%)	28,12 [19,09; 38,08]	6/10 (60,0%)	16,89 [7,06; NA]	0,68 [0,25; 1,83] p=0,4443	0,4418
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3833						
I	16/37 (43,2%)	NA [26,74; NA]	11/19 (57,9%)	23,00 [19,75; NA]	0,46 [0,21; 1,00] p=0,0506	0,0453

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
II	22/68 (32,4%)	48,62 [41,07; NA]	19/32 (59,4%)	16,69 [11,43; 23,62]	0,25 [0,13; 0,47] p<0,0001	<0,0001
III	19/41 (46,3%)	44,16 [21,29; NA]	16/23 (69,6%)	16,92 [9,20; 27,57]	0,29 [0,14; 0,61] p=0,0009	0,0005
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,1559						
IgG	31/80 (38,8%)	48,62 [38,08; NA]	32/44 (72,7%)	16,92 [11,93; 21,62]	0,26 [0,16; 0,44] p<0,0001	<0,0001
nicht-IgG	17/44 (38,6%)	44,16 [40,38; NA]	8/17 (47,1%)	28,32 [12,48; NA]	0,48 [0,21; 1,13] p=0,0935	0,0867
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,1404						
Hochrisiko	15/28 (53,6%)	40,38 [22,21; NA]	11/20 (55,0%)	21,06 [14,19; 27,57]	0,50 [0,22; 1,10] p=0,0850	0,0794
Standardrisiko	41/117 (35,0%)	NA [41,07; NA]	35/54 (64,8%)	20,57 [13,34; 24,48]	0,27 [0,17; 0,43] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9797						
ECOG-PS 0	19/50 (38,0%)	46,82 [40,54; NA]	12/21 (57,1%)	21,62 [11,93; NA]	0,29 [0,14; 0,61] p=0,0012	0,0006
ECOG-PS ≥1	38/96 (39,6%)	46,00 [37,06; NA]	34/53 (64,2%)	17,35 [14,03; 23,79]	0,33 [0,20; 0,53] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,4417						
EMA-Population	25/79 (31,6%)	NA [40,38; NA]	25/43 (58,1%)	19,75 [14,19; 24,48]	0,27 [0,15; 0,49] p<0,0001	<0,0001
Nicht EMA-Population	32/67 (47,8%)	44,16 [32,72; NA]	21/31 (67,7%)	21,06 [11,93; 27,66]	0,35 [0,20; 0,63] p=0,0004	0,0002

Morbidität – EQ-5D VAS – RCTTabelle 4-243 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EQ-5D VAS*, Studie OCTANS

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
EQ-5D VAS erste Verbesserung \geq Schwellenwert 15								
EQ-5D VAS erste Verbesserung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	69/146 (47,3%)	21,91 [10,51; 38,31]	33/74 (44,6%)	16,43 [8,25; NA]	1,11 [0,63; 1,97] p=0,7233	1,06 [0,78; 1,43] p=0,7237	2,50% [-11,20%; 16,20%] p=0,7211	0,78 [0,50; 1,20] p=0,2534
EQ-5D VAS erste Verbesserung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4365								
<75 Jahre	55/123 (44,7%)	27,47 [11,37; NA]	29/64 (45,3%)	16,43 [5,58; NA]	0,98 [0,53; 1,79] p=0,9381	0,99 [0,71; 1,38] p=0,9378	-0,60% [-15,60%; 14,40%] p=0,9379	0,72 [0,46; 1,14] p=0,1659
\geq 75 Jahre	14/23 (60,9%)	8,35 [2,96; 21,91]	4/10 (40,0%)	11,34 [2,83; NA]	2,33 [0,51; 10,64] p=0,2759	1,52 [0,67; 3,48] p=0,3196	20,90% [-15,50%; 57,20%] p=0,2602	1,09 [0,34; 3,50] p=0,8866
EQ-5D VAS erste Verbesserung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7261								
männlich	42/85 (49,4%)	16,82 [8,41; NA]	23/46 (50,0%)	11,99 [5,55; 22,14]	0,98 [0,48; 2,00] p=0,9489	0,99 [0,69; 1,42] p=0,9487	-0,60% [-18,50%; 17,30%] p=0,9488	0,76 [0,46; 1,28] p=0,3046
weiblich	27/61 (44,3%)	27,47 [5,88; NA]	10/28 (35,7%)	NA [3,32; NA]	1,43 [0,57; 3,60] p=0,4499	1,24 [0,70; 2,19] p=0,4615	8,50% [-13,10%; 30,20%] p=0,4398	0,88 [0,42; 1,85] p=0,7326
EQ-5D VAS erste Verbesserung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,2591								
\leq 60 ml/min	36/83 (43,4%)	34,14 [9,07; NA]	19/41 (46,3%)	11,99 [5,55; NA]	0,89 [0,42; 1,88] p=0,7553	0,94 [0,62; 1,41] p=0,7523	-3,00% [-21,60%; 15,70%] p=0,7547	0,67 [0,38; 1,18] p=0,1651

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
>60 ml/min	33/63 (52,4%)	17,12 [5,95; 28,39]	14/33 (42,4%)	16,43 [3,32; NA]	1,49 [0,64; 3,49] p=0,3565	1,24 [0,78; 1,96] p=0,3711	10,00% [-10,90%; 30,80%] p=0,3502	0,98 [0,52; 1,86] p=0,9512
EQ-5D VAS erste Verbesserung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,0846								
normal	62/129 (48,1%)	21,91 [10,51; 38,31]	31/64 (48,4%)	11,34 [5,55; 22,14]	0,98 [0,54; 1,79] p=0,9609	0,99 [0,73; 1,35] p=0,9608	-0,40% [-15,40%; 14,60%] p=0,9608	0,65 [0,42; 1,01] p=0,0572
beeinträchtigt	7/17 (41,2%)	17,12 [2,86; NA]	2/10 (20,0%)	NA [2,89; NA]	2,80 [0,45; 17,38] p=0,2687	2,06 [0,53; 8,05] p=0,2993	21,20% [-12,90%; 55,30%] p=0,2234	2,85 [0,57; 14,09] p=0,2002
EQ-5D VAS erste Verbesserung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9657								
I	13/37 (35,1%)	NA [21,91; NA]	6/19 (31,6%)	NA [2,83; NA]	1,17 [0,36; 3,82] p=0,7920	1,11 [0,50; 2,46] p=0,7921	3,60% [-22,40%; 29,50%] p=0,7882	0,86 [0,33; 2,27] p=0,7640
II	32/68 (47,1%)	22,57 [8,41; NA]	14/32 (43,8%)	11,34 [5,58; NA]	1,14 [0,49; 2,66] p=0,7580	1,08 [0,67; 1,72] p=0,7595	3,30% [-17,60%; 24,20%] p=0,7562	0,72 [0,37; 1,39] p=0,3269
III	24/41 (58,5%)	6,34 [3,06; 16,82]	13/23 (56,5%)	8,31 [2,83; 22,14]	1,09 [0,39; 3,05] p=0,8765	1,04 [0,67; 1,61] p=0,8764	2,00% [-23,20%; 27,30%] p=0,8757	0,84 [0,42; 1,69] p=0,6304
EQ-5D VAS erste Verbesserung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,0968								
IgG	34/80 (42,5%)	22,57 [8,35; NA]	25/44 (56,8%)	8,31 [3,09; 11,99]	0,56 [0,27; 1,18] p=0,1282	0,75 [0,52; 1,08] p=0,1163	-14,30% [-32,50%; 3,90%] p=0,1233	0,53 [0,31; 0,91] p=0,0202
nicht-IgG	22/44 (50,0%)	17,12 [8,41; NA]	5/17 (29,4%)	NA [2,89; NA]	2,40 [0,72; 7,96] p=0,1500	1,70 [0,77; 3,76] p=0,1900	20,60% [-5,60%; 46,80%] p=0,1238	1,31 [0,49; 3,49] p=0,5851
EQ-5D VAS erste Verbesserung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,4283								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Hochrisiko	11/28 (39,3%)	38,31 [5,58; NA]	10/20 (50,0%)	16,43 [3,09; NA]	0,65 [0,20; 2,06] p=0,4654	0,79 [0,42; 1,48] p=0,4571	-10,70% [-39,10%; 17,70%] p=0,4599	0,47 [0,19; 1,20] p=0,1150
Standardrisiko	58/117 (49,6%)	18,33 [8,41; 28,39]	23/54 (42,6%)	11,99 [5,55; NA]	1,32 [0,69; 2,54] p=0,3969	1,16 [0,81; 1,67] p=0,4081	7,00% [-9,00%; 23,00%] p=0,3925	0,89 [0,54; 1,45] p=0,6324
EQ-5D VAS erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1771								
ECOG-PS 0	23/50 (46,0%)	27,47 [10,51; NA]	6/21 (28,6%)	NA [11,99; NA]	2,13 [0,71; 6,38] p=0,1758	1,61 [0,77; 3,37] p=0,2071	17,40% [-6,30%; 41,20%] p=0,1504	1,39 [0,56; 3,44] p=0,4775
ECOG-PS ≥1	46/96 (47,9%)	17,12 [5,95; 34,14]	27/53 (50,9%)	8,35 [2,89; 17,28]	0,89 [0,45; 1,73] p=0,7244	0,94 [0,67; 1,32] p=0,7213	-3,00% [-19,80%; 13,70%] p=0,7234	0,67 [0,41; 1,08] p=0,1015
EQ-5D VAS erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,3181								
EMA-Population	43/79 (54,4%)	16,13 [5,82; 22,57]	20/43 (46,5%)	11,99 [5,58; NA]	1,37 [0,65; 2,89] p=0,4050	1,17 [0,80; 1,71] p=0,4159	7,90% [-10,60%; 26,40%] p=0,4019	0,93 [0,54; 1,60] p=0,7876
Nicht EMA-Population	26/67 (38,8%)	NA [17,12; NA]	13/31 (41,9%)	17,28 [5,55; NA]	0,88 [0,37; 2,09] p=0,7696	0,93 [0,56; 1,54] p=0,7665	-3,10% [-24,10%; 17,80%] p=0,7694	0,63 [0,32; 1,26] p=0,1912
EQ-5D VAS erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15								
EQ-5D VAS erste Verschlechterung ≥ SCHWELLENWERT 15, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	37/146 (25,3%)	NA [NA; NA]	13/74 (17,6%)	NA [32,85; NA]	1,57 [0,77; 3,17] p=0,2161	1,42 [0,81; 2,51] p=0,2216	7,50% [-3,70%; 18,70%] p=0,1906	1,00 [0,52; 1,91] p=0,9951
EQ-5D VAS erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9202								
<75 Jahre	31/123 (25,2%)	NA [NA; NA]	11/64 (17,2%)	NA [32,85; NA]	1,62 [0,75; 3,49] p=0,2139	1,47 [0,79; 2,72] p=0,2247	8,00% [-4,00%; 20,00%] p=0,1909	1,01 [0,50; 2,04] p=0,9780

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥75 Jahre	6/23 (26,1%)	NA [8,44; NA]	2/10 (20,0%)	NA [2,86; NA]	1,41 [0,23; 8,61] p=0,7119	1,30 [0,32; 5,38] p=0,7134	6,10% [-24,50%; 36,70%] p=0,6967	1,22 [0,25; 6,06] p=0,8060
EQ-5D VAS erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9552								
männlich	19/85 (22,4%)	NA [NA; NA]	7/46 (15,2%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,62; 4,16] p=0,3302	1,47 [0,67; 3,23] p=0,3394	7,10% [-6,50%; 20,80%] p=0,3054	1,21 [0,50; 2,90] p=0,6772
weiblich	18/61 (29,5%)	NA [28,12; NA]	6/28 (21,4%)	32,85 [11,30; NA]	1,53 [0,53; 4,42] p=0,4277	1,38 [0,61; 3,09] p=0,4379	8,10% [-10,90%; 27,10%] p=0,4052	0,88 [0,34; 2,25] p=0,7818
EQ-5D VAS erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,1483								
≤60 ml/min	24/83 (28,9%)	NA [NA; NA]	5/41 (12,2%)	32,85 [32,85; NA]	2,93 [1,03; 8,36] p=0,0393	2,37 [0,98; 5,76] p=0,0567	16,70% [2,70%; 30,70%] p=0,0191	1,69 [0,64; 4,50] p=0,2937
>60 ml/min	13/63 (20,6%)	NA [NA; NA]	8/33 (24,2%)	NA [11,30; NA]	0,81 [0,30; 2,21] p=0,6862	0,85 [0,39; 1,84] p=0,6831	-3,60% [-21,30%; 14,10%] p=0,6897	0,62 [0,25; 1,54] p=0,3068
EQ-5D VAS erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,5422								
normal	35/129 (27,1%)	NA [NA; NA]	11/64 (17,2%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,84; 3,82] p=0,1279	1,58 [0,86; 2,90] p=0,1408	9,90% [-2,10%; 22,00%] p=0,1047	1,17 [0,59; 2,33] p=0,6571
beeinträchtigt	2/17 (11,8%)	NA [22,21; NA]	2/10 (20,0%)	32,85 [11,30; NA]	0,53 [0,06; 4,53] p=0,5681	0,59 [0,10; 3,55] p=0,5629	-8,20% [-37,40%; 20,90%] p=0,5796	0,40 [0,05; 3,06] p=0,3741
EQ-5D VAS erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8060								
I	10/37 (27,0%)	NA [NA; NA]	3/19 (15,8%)	NA [32,85; NA]	1,98 [0,47; 8,26] p=0,3500	1,71 [0,53; 5,49] p=0,3661	11,20% [-10,50%; 33,00%] p=0,3115	1,38 [0,38; 5,03] p=0,6276

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
II	17/68 (25,0%)	NA [NA; NA]	5/32 (15,6%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,60; 5,41] p=0,2935	1,60 [0,65; 3,95] p=0,3083	9,40% [-6,90%; 25,60%] p=0,2583	1,17 [0,42; 3,26] p=0,7634
III	10/41 (24,4%)	NA [22,60; NA]	5/23 (21,7%)	NA [10,38; NA]	1,16 [0,34; 3,94] p=0,8116	1,12 [0,44; 2,88] p=0,8112	2,70% [-18,70%; 24,00%] p=0,8079	0,67 [0,22; 2,05] p=0,4788
EQ-5D VAS erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,2806								
IgG	24/80 (30,0%)	NA [33,71; NA]	8/44 (18,2%)	NA [NA; NA]	1,93 [0,78; 4,76] p=0,1518	1,65 [0,81; 3,36] p=0,1672	11,80% [-3,40%; 27,00%] p=0,1273	1,26 [0,56; 2,86] p=0,5788
nicht-IgG	7/44 (15,9%)	NA [NA; NA]	3/17 (17,6%)	NA [2,86; NA]	0,88 [0,20; 3,90] p=0,8705	0,90 [0,26; 3,09] p=0,8689	-1,70% [-22,80%; 19,40%] p=0,8717	0,56 [0,14; 2,21] p=0,4106
EQ-5D VAS erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,9844								
Hochrisiko	9/28 (32,1%)	NA [21,95; NA]	4/20 (20,0%)	NA [8,35; NA]	1,90 [0,49; 7,33] p=0,3557	1,61 [0,57; 4,50] p=0,3659	12,10% [-12,50%; 36,80%] p=0,3339	0,79 [0,22; 2,83] p=0,7131
Standardrisiko	28/117 (23,9%)	NA [NA; NA]	9/54 (16,7%)	NA [32,85; NA]	1,57 [0,68; 3,62] p=0,2849	1,44 [0,73; 2,83] p=0,2958	7,30% [-5,30%; 19,90%] p=0,2582	1,15 [0,54; 2,47] p=0,7138
EQ-5D VAS erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6577								
ECOG-PS 0	15/50 (30,0%)	NA [33,71; NA]	5/21 (23,8%)	NA [8,35; NA]	1,37 [0,42; 4,43] p=0,5992	1,26 [0,53; 3,02] p=0,6044	6,20% [-16,00%; 28,40%] p=0,5848	0,83 [0,29; 2,35] p=0,7287
ECOG-PS ≥1	22/96 (22,9%)	NA [NA; NA]	8/53 (15,1%)	NA [32,85; NA]	1,67 [0,69; 4,07] p=0,2559	1,52 [0,73; 3,17] p=0,2664	7,80% [-5,00%; 20,60%] p=0,2306	1,16 [0,51; 2,64] p=0,7302
EQ-5D VAS erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,1723								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EMA-Population	19/79 (24,1%)	NA [NA; NA]	10/43 (23,3%)	32,85 [32,85; NA]	1,04 [0,43; 2,51] p=0,9218	1,03 [0,53; 2,02] p=0,9216	0,80% [-15,00%; 16,60%] p=0,9212	0,73 [0,33; 1,61] p=0,4357
Nicht EMA-Population	18/67 (26,9%)	NA [NA; NA]	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	3,43 [0,93; 12,68] p=0,0550	2,78 [0,88; 8,73] p=0,0807	17,20% [2,30%; 32,10%] p=0,0234	2,03 [0,59; 6,97] p=0,2591

Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RTCTabelle 4-244 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung*, Studie OCTANS

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schmerz erste Verbesserung ≥ MCID 10								
Schmerz erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	84/146 (57,5%)	6,54 [5,55; 11,79]	44/74 (59,5%)	5,58 [2,89; 8,31]	0,92 [0,52; 1,64] p=0,7889	0,97 [0,77; 1,22] p=0,7862	-1,90% [-15,60%; 11,80%] p=0,7873	0,71 [0,49; 1,04] p=0,0817
Schmerz erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3417								
<75 Jahre	72/123 (58,5%)	8,35 [5,36; 11,86]	41/64 (64,1%)	5,58 [2,89; 6,14]	0,79 [0,42; 1,48] p=0,4646	0,91 [0,72; 1,16] p=0,4541	-5,50% [-20,20%; 9,10%] p=0,4591	0,67 [0,45; 0,99] p=0,0446
≥75 Jahre	12/23 (52,2%)	5,58 [2,96; NA]	3/10 (30,0%)	NA [2,83; NA]	2,54 [0,52; 12,37] p=0,2470	1,74 [0,62; 4,84] p=0,2897	22,20% [-12,80%; 57,20%] p=0,2140	1,25 [0,34; 4,62] p=0,7432
Schmerz erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9332								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
männlich	49/85 (57,6%)	5,78 [3,45; 11,86]	29/46 (63,0%)	5,58 [2,89; 8,31]	0,80 [0,38; 1,67] p=0,5496	0,91 [0,69; 1,22] p=0,5406	-5,40% [-22,90%; 12,10%] p=0,5447	0,74 [0,46; 1,19] p=0,2202
weiblich	35/61 (57,4%)	8,61 [3,55; 22,27]	15/28 (53,6%)	3,45 [2,83; 16,39]	1,17 [0,47; 2,87] p=0,7383	1,07 [0,71; 1,61] p=0,7411	3,80% [-18,40%; 26,10%] p=0,7375	0,67 [0,36; 1,26] p=0,2146
Schmerz erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,2151								
≤60 ml/min	50/83 (60,2%)	5,78 [3,45; 11,79]	27/41 (65,9%)	3,06 [2,83; 5,58]	0,79 [0,36; 1,72] p=0,5461	0,92 [0,69; 1,21] p=0,5348	-5,60% [-23,50%; 12,30%] p=0,5395	0,58 [0,36; 0,94] p=0,0280
>60 ml/min	34/63 (54,0%)	8,31 [3,71; 21,85]	17/33 (51,5%)	8,35 [3,09; 17,51]	1,10 [0,47; 2,56] p=0,8200	1,05 [0,70; 1,57] p=0,8205	2,50% [-18,60%; 23,50%] p=0,8192	0,88 [0,48; 1,61] p=0,6688
Schmerz erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,2533								
normal	77/129 (59,7%)	6,54 [5,55; 11,79]	36/64 (56,3%)	5,58 [2,89; 8,35]	1,15 [0,63; 2,11] p=0,6487	1,06 [0,82; 1,37] p=0,6526	3,40% [-11,40%; 18,30%] p=0,6489	0,77 [0,51; 1,16] p=0,2070
beeinträchtigt	7/17 (41,2%)	11,17 [2,86; NA]	8/10 (80,0%)	3,45 [2,73; 11,30]	0,17 [0,03; 1,09] p=0,0544	0,52 [0,27; 0,98] p=0,0443	-38,80% [-72,90%; -4,70%] p=0,0256	0,45 [0,16; 1,30] p=0,1396
Schmerz erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7610								
I	25/37 (67,6%)	8,38 [3,55; 21,85]	11/19 (57,9%)	5,78 [2,83; NA]	1,51 [0,48; 4,75] p=0,4784	1,17 [0,75; 1,82] p=0,4949	9,70% [-17,20%; 36,50%] p=0,4800	0,90 [0,44; 1,83] p=0,7643
II	35/68 (51,5%)	11,20 [3,09; NA]	18/32 (56,3%)	5,78 [2,86; 11,30]	0,82 [0,35; 1,92] p=0,6567	0,92 [0,62; 1,34] p=0,6495	-4,80% [-25,70%; 16,10%] p=0,6539	0,66 [0,36; 1,19] p=0,1619

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
III	24/41 (58,5%)	5,58 [2,89; 11,04]	15/23 (65,2%)	2,89 [2,83; 16,39]	0,75 [0,26; 2,17] p=0,6020	0,90 [0,60; 1,33] p=0,5911	-6,70% [-31,30%; 17,90%] p=0,5949	0,69 [0,35; 1,35] p=0,2797
Schmerz erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,9139								
IgG	49/80 (61,3%)	5,62 [3,55; 11,17]	28/44 (63,6%)	5,55 [2,86; 6,14]	0,90 [0,42; 1,93] p=0,7941	0,96 [0,72; 1,28] p=0,7915	-2,40% [-20,20%; 15,40%] p=0,7925	0,78 [0,48; 1,26] p=0,3048
nicht-IgG	22/44 (50,0%)	21,78 [3,45; NA]	8/17 (47,1%)	8,34 [2,83; NA]	1,12 [0,37; 3,45] p=0,8381	1,06 [0,59; 1,91] p=0,8389	2,90% [-25,00%; 30,90%] p=0,8366	0,73 [0,32; 1,68] p=0,4598
Schmerz erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,3131								
Hochrisiko	18/28 (64,3%)	3,09 [2,86; 8,61]	11/20 (55,0%)	3,45 [2,83; NA]	1,47 [0,46; 4,75] p=0,5210	1,17 [0,72; 1,90] p=0,5268	9,30% [-18,80%; 37,40%] p=0,5174	1,15 [0,53; 2,49] p=0,7313
Standardrisiko	66/117 (56,4%)	9,07 [5,58; 17,05]	33/54 (61,1%)	5,72 [2,89; 8,35]	0,82 [0,43; 1,59] p=0,5639	0,92 [0,71; 1,20] p=0,5550	-4,70% [-20,50%; 11,10%] p=0,5599	0,65 [0,42; 1,00] p=0,0518
Schmerz erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,8592								
ECOG-PS 0	25/50 (50,0%)	22,27 [5,62; NA]	12/21 (57,1%)	6,01 [3,06; NA]	0,75 [0,27; 2,09] p=0,5851	0,88 [0,55; 1,39] p=0,5716	-7,10% [-32,40%; 18,20%] p=0,5800	0,69 [0,34; 1,40] p=0,3043
ECOG-PS ≥1	59/96 (61,5%)	5,58 [3,06; 8,38]	32/53 (60,4%)	3,32 [2,83; 8,31]	1,05 [0,53; 2,08] p=0,8973	1,02 [0,78; 1,33] p=0,8973	1,10% [-15,30%; 17,50%] p=0,8971	0,74 [0,48; 1,16] p=0,1881
Schmerz erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,8746								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EMA-Population	47/79 (59,5%)	5,58 [3,06; 8,61]	26/43 (60,5%)	2,89 [2,83; 11,30]	0,96 [0,45; 2,05] p=0,9171	0,98 [0,73; 1,33] p=0,9164	-1,00% [-19,20%; 17,20%] p=0,9166	0,75 [0,46; 1,23] p=0,2587
Nicht EMA-Population	37/67 (55,2%)	11,79 [5,72; NA]	18/31 (58,1%)	6,01 [3,45; 16,39]	0,89 [0,38; 2,11] p=0,7932	0,95 [0,66; 1,38] p=0,7898	-2,80% [-23,90%; 18,20%] p=0,7915	0,67 [0,37; 1,19] p=0,1724
Fatigue erste Verbesserung ≥ MCID 10								
Fatigue erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	90/146 (61,6%)	5,72 [5,36; 8,90]	39/74 (52,7%)	5,82 [5,58; 16,43]	1,44 [0,82; 2,52] p=0,2026	1,17 [0,91; 1,51] p=0,2197	9,00% [-4,90%; 23,00%] p=0,2052	1,08 [0,74; 1,60] p=0,6810
Fatigue erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2631								
<75 Jahre	79/123 (64,2%)	5,72 [5,36; 8,61]	33/64 (51,6%)	6,01 [5,55; NA]	1,69 [0,91; 3,12] p=0,0945	1,25 [0,95; 1,63] p=0,1130	12,70% [-2,20%; 27,60%] p=0,0955	1,16 [0,77; 1,76] p=0,4851
≥75 Jahre	11/23 (47,8%)	11,93 [2,92; NA]	6/10 (60,0%)	5,60 [2,83; NA]	0,61 [0,14; 2,76] p=0,5266	0,80 [0,41; 1,54] p=0,5020	-12,20% [-48,80%; 24,40%] p=0,5143	0,68 [0,24; 1,90] p=0,4591
Fatigue erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3860								
männlich	53/85 (62,4%)	5,82 [5,36; 11,07]	23/46 (50,0%)	8,25 [5,58; NA]	1,66 [0,80; 3,42] p=0,1731	1,25 [0,89; 1,74] p=0,1936	12,40% [-5,40%; 30,10%] p=0,1724	1,21 [0,74; 2,00] p=0,4478
weiblich	37/61 (60,7%)	5,65 [3,06; 17,31]	16/28 (57,1%)	5,58 [2,86; NA]	1,16 [0,47; 2,87] p=0,7552	1,06 [0,73; 1,55] p=0,7578	3,50% [-18,50%; 25,60%] p=0,7549	0,88 [0,48; 1,60] p=0,6675
Fatigue erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,5752								
≤60 ml/min	55/83 (66,3%)	5,58 [3,06; 8,94]	25/41 (61,0%)	5,62 [5,55; 8,35]	1,26 [0,58; 2,73] p=0,5641	1,09 [0,81; 1,45] p=0,5726	5,30% [-12,80%; 23,40%] p=0,5661	0,97 [0,60; 1,57] p=0,8971

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
>60 ml/min	35/63 (55,6%)	8,61 [5,62; 16,62]	14/33 (42,4%)	5,85 [3,32; NA]	1,70 [0,72; 3,97] p=0,2240	1,31 [0,83; 2,06] p=0,2451	13,10% [-7,70%; 34,00%] p=0,2171	1,25 [0,67; 2,35] p=0,4894
Fatigue erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,3456								
normal	80/129 (62,0%)	5,85 [5,52; 11,07]	34/64 (53,1%)	5,65 [5,55; 11,56]	1,44 [0,79; 2,64] p=0,2382	1,17 [0,89; 1,52] p=0,2557	8,90% [-5,90%; 23,70%] p=0,2397	0,98 [0,65; 1,48] p=0,9181
beeinträchtigt	10/17 (58,8%)	4,24 [2,86; NA]	5/10 (50,0%)	16,43 [2,83; NA]	1,43 [0,30; 6,88] p=0,6619	1,18 [0,56; 2,46] p=0,6653	8,80% [-30,00%; 47,70%] p=0,6560	1,78 [0,58; 5,44] p=0,3120
Fatigue erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0704								
I	23/37 (62,2%)	10,17 [3,09; 44,02]	7/19 (36,8%)	NA [3,45; NA]	2,82 [0,90; 8,85] p=0,0746	1,69 [0,89; 3,20] p=0,1092	25,30% [-1,40%; 52,10%] p=0,0634	1,63 [0,69; 3,85] p=0,2652
II	38/68 (55,9%)	8,41 [5,52; 32,62]	20/32 (62,5%)	5,63 [3,32; 8,25]	0,76 [0,32; 1,80] p=0,5337	0,89 [0,64; 1,26] p=0,5207	-6,60% [-27,10%; 13,90%] p=0,5271	0,65 [0,37; 1,14] p=0,1292
III	29/41 (70,7%)	3,06 [2,89; 5,82]	12/23 (52,2%)	5,78 [2,86; NA]	2,21 [0,77; 6,39] p=0,1408	1,36 [0,88; 2,10] p=0,1733	18,60% [-6,20%; 43,30%] p=0,1411	1,68 [0,84; 3,34] p=0,1423
Fatigue erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,2425								
IgG	45/80 (56,3%)	5,81 [3,05; 28,22]	27/44 (61,4%)	5,62 [5,55; 8,34]	0,81 [0,38; 1,71] p=0,5824	0,92 [0,68; 1,24] p=0,5746	-5,10% [-23,10%; 12,90%] p=0,5783	0,834 [0,51; 1,36] p=0,4693
nicht-IgG	31/44 (70,5%)	5,68 [3,71; 8,61]	7/17 (41,2%)	11,56 [2,86; NA]	3,41 [1,06; 10,90] p=0,0359	1,71 [0,94; 3,12] p=0,0791	29,30% [2,30%; 56,30%] p=0,0336	1,46 [0,63; 3,35] p=0,3742
Fatigue erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,5977								
Hochrisiko	20/28 (71,4%)	2,91 [2,86; 5,68]	12/20 (60,0%)	5,58 [2,83; 16,43]	1,67 [0,49; 5,61] p=0,4126	1,19 [0,78; 1,83] p=0,4243	11,40% [-15,80%;] p=0,0336	1,43 [0,68; 3,00] p=0,3510

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
							38,60% p=0,4106	
Standardrisiko	70/117 (59,8%)	8,41 [5,62; 16,16]	27/54 (50,0%)	6,08 [5,55; NA]	1,49 [0,78; 2,85] p=0,2292	1,20 [0,88; 1,62] p=0,2492	9,80% [-6,20%; 25,90%] p=0,2293	1,07 [0,68; 1,68] p=0,7696
Fatigue erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5379								
ECOG-PS 0	30/50 (60,0%)	8,61 [5,58; NA]	12/21 (57,1%)	8,25 [5,58; NA]	1,13 [0,40; 3,16] p=0,8244	1,05 [0,68; 1,62] p=0,8256	2,90% [-22,30%; 28,00%] p=0,8238	0,94 [0,47; 1,86] p=0,8623
ECOG-PS ≥1	60/96 (62,5%)	5,65 [3,02; 8,61]	27/53 (50,9%)	5,62 [3,32; NA]	1,60 [0,81; 3,16] p=0,1721	1,23 [0,90; 1,67] p=0,1907	11,60% [-5,00%; 28,10%] p=0,1719	1,18 [0,74; 1,88] p=0,4839
Fatigue erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,3649								
EMA-Population	45/79 (57,0%)	5,82 [3,02; 16,62]	24/43 (55,8%)	5,62 [2,86; NA]	1,05 [0,50; 2,21] p=0,9031	1,02 [0,73; 1,42] p=0,9031	1,10% [-17,30%; 19,60%] p=0,9028	0,92 [0,55; 1,53] p=0,7450
Nicht EMA-Population	45/67 (67,2%)	5,72 [5,36; 11,17]	15/31 (48,4%)	8,25 [5,58; NA]	2,18 [0,91; 5,21] p=0,0776	1,39 [0,93; 2,07] p=0,1083	18,80% [-2,10%; 39,70%] p=0,0779	1,28 [0,70; 2,32] p=0,4193
Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung ≥ MCID 10								
Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	22/146 (15,1%)	NA [NA; NA]	15/74 (20,3%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,33; 1,48] p=0,3528	0,76 [0,43; 1,34] p=0,3426	-4,90% [-15,30%; 5,60%] p=0,3619	0,61 [0,31; 1,18] p=0,1425
Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7509								
<75 Jahre	19/123 (15,4%)	NA [NA; NA]	13/64 (20,3%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,33; 1,56] p=0,4032	0,76 [0,40; 1,44] p=0,3999	-4,90% [-16,60%; 6,90%] p=0,4168	0,65 [0,32; 1,32] p=0,2360
≥75 Jahre	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [2,83; NA]	0,60 [0,08; 4,29] p=0,6140	0,65 [0,13; 3,32] p=0,6068	-7,00% [-35,30%; p=0,4288	0,48 [0,08; 2,95] p=0,4288

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
							21,40%] p=0,6306	
Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7506								
männlich	10/85 (11,8%)	NA [NA; NA]	7/46 (15,2%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,26; 2,10] p=0,5760	0,77 [0,32; 1,90] p=0,5738	-3,50% [-15,90%; 9,00%] p=0,5863	0,67 [0,25; 1,77] p=0,4171
weiblich	12/61 (19,7%)	NA [NA; NA]	8/28 (28,6%)	NA [5,65; NA]	0,61 [0,22; 1,72] p=0,3530	0,69 [0,32; 1,49] p=0,3451	-8,90% [-28,40%; 10,60%] p=0,3706	0,54 [0,22; 1,33] p=0,1808
Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,8702								
≤60 ml/min	13/83 (15,7%)	NA [NA; NA]	8/41 (19,5%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,29; 2,03] p=0,5923	0,80 [0,36; 1,78] p=0,5890	-3,80% [-18,30%; 10,60%] p=0,6011	0,68 [0,28; 1,66] p=0,3993
>60 ml/min	9/63 (14,3%)	NA [NA; NA]	7/33 (21,2%)	NA [16,23; NA]	0,62 [0,21; 1,85] p=0,3896	0,67 [0,28; 1,65] p=0,3858	-6,90% [-23,30%; 9,50%] p=0,4080	0,58 [0,21; 1,56] p=0,2797
Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,8634								
normal	19/129 (14,7%)	NA [NA; NA]	12/64 (18,8%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,34; 1,66] p=0,4750	0,79 [0,41; 1,52] p=0,4719	-4,00% [-15,40%; 7,30%] p=0,4874	0,65 [0,32; 1,35] p=0,2489
beeinträchtigt	3/17 (17,6%)	NA [2,89; NA]	3/10 (30,0%)	NA [2,73; NA]	0,50 [0,08; 3,15] p=0,4644	0,59 [0,15; 2,38] p=0,4565	-12,40% [-46,00%; 21,30%] p=0,4724	0,55 [0,11; 2,81] p=0,4717
Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9254								
I	9/37 (24,3%)	NA [NA; NA]	5/19 (26,3%)	NA [2,89; NA]	0,90 [0,25; 3,20] p=0,8717	0,92 [0,36; 2,37] p=0,8701	-2,00% [-26,10%; 22,20%] p=0,8716	0,73 [0,24; 2,20] p=0,5779
II	5/68 (7,4%)	NA [NA; NA]	3/32 (9,4%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,17; 3,43] p=0,7294	0,78 [0,20; 3,08] p=0,7278	-2,00% [-13,90%; 9,80%] p=0,7381	0,67 [0,16; 2,82] p=0,5804

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
III	8/41 (19,5%)	NA [NA; NA]	7/23 (30,4%)	NA [5,58; NA]	0,55 [0,17; 1,80] p=0,3261	0,64 [0,27; 1,54] p=0,3202	-10,90% [-33,30%; 11,50%] p=0,3387	0,53 [0,19; 1,49] p=0,2312
Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,3187								
IgG	10/80 (12,5%)	NA [NA; NA]	9/44 (20,5%)	NA [16,23; NA]	0,56 [0,21; 1,49] p=0,2413	0,61 [0,27; 1,39] p=0,2403	-8,00% [-21,90%; 6,00%] p=0,2637	0,58 [0,23; 1,43] p=0,2365
nicht-IgG	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	2,53 [0,28; 22,71] p=0,3982	2,32 [0,30; 17,86] p=0,4196	7,80% [-7,30%; 22,90%] p=0,3141	1,97 [0,24; 16,37] p=0,5305
Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,2275								
Hochrisiko	6/28 (21,4%)	NA [NA; NA]	3/20 (15,0%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,34; 7,09] p=0,5777	1,43 [0,41; 5,04] p=0,5795	6,40% [-15,40%; 28,20%] p=0,5635	1,37 [0,34; 5,53] p=0,6623
Standardrisiko	16/117 (13,7%)	NA [NA; NA]	12/54 (22,2%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,24; 1,27] p=0,1616	0,61 [0,31; 1,21] p=0,1589	-8,50% [-21,30%; 4,20%] p=0,1877	0,50 [0,24; 1,07] p=0,0744
Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,8274								
ECOG-PS 0	4/50 (8,0%)	NA [NA; NA]	2/21 (9,5%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,14; 4,90] p=0,8343	0,84 [0,17; 4,24] p=0,8328	-1,50% [-16,20%; 13,10%] p=0,8383	0,82 [0,15; 4,48] p=0,8158
ECOG-PS \geq 1	18/96 (18,8%)	NA [NA; NA]	13/53 (24,5%)	NA [16,23; NA]	0,71 [0,32; 1,59] p=0,4071	0,76 [0,41; 1,44] p=0,4030	-5,80% [-19,70%; 8,20%] p=0,4175	0,62 [0,30; 1,28] p=0,1966
Übelkeit und Erbrechen erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,9053								
EMA-Population	13/79 (16,5%)	NA [NA; NA]	9/43 (20,9%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,29; 1,92] p=0,5408	0,79 [0,37; 1,69] p=0,5374	-4,50% [-19,10%; 10,20%] p=0,5495	0,67 [0,28; 1,57] p=0,3508

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA-Population	9/67 (13,4%)	NA [NA; NA]	6/31 (19,4%)	NA [16,23; NA]	0,65 [0,21; 2,01] p=0,4512	0,69 [0,27; 1,78] p=0,4469	-5,90% [-22,00%; 10,20%] p=0,4717	0,60 [0,21; 1,69] p=0,3317
Dyspnoe erste Verbesserung ≥ MCID 10								
Dyspnoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	47/146 (32,2%)	NA [NA; NA]	20/74 (27,0%)	NA [16,56; NA]	1,33 [0,71; 2,49] p=0,3840	1,21 [0,78; 1,89] p=0,3889	5,70% [-6,70%; 18,20%] p=0,3690	1,10 [0,65; 1,87] p=0,7307
Dyspnoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9217								
<75 Jahre	43/123 (35,0%)	NA [22,93; NA]	19/64 (29,7%)	NA [16,56; NA]	1,27 [0,66; 2,44] p=0,4687	1,18 [0,75; 1,84] p=0,4740	5,30% [-8,70%; 19,30%] p=0,4608	1,04 [0,60; 1,81] p=0,8737
≥75 Jahre	4/23 (17,4%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [2,86; NA]	1,90 [0,18; 19,48] p=0,5920	1,74 [0,22; 13,67] p=0,5988	7,40% [-16,80%; 31,60%] p=0,5494	1,42 [0,16; 12,71] p=0,7543
Dyspnoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9251								
männlich	25/85 (29,4%)	NA [NA; NA]	12/46 (26,1%)	NA [17,28; NA]	1,18 [0,53; 2,65] p=0,6877	1,13 [0,63; 2,03] p=0,6890	3,30% [-12,60%; 19,30%] p=0,6831	0,99 [0,49; 1,99] p=0,9721
weiblich	22/61 (36,1%)	NA [11,11; NA]	8/28 (28,6%)	NA [5,68; NA]	1,41 [0,53; 3,73] p=0,4898	1,26 [0,64; 2,48] p=0,4983	7,50% [-13,10%; 28,10%] p=0,4763	1,04 [0,46; 2,37] p=0,9176
Dyspnoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,1291								
≤60 ml/min	26/83 (31,3%)	NA [NA; NA]	14/41 (34,1%)	17,28 [6,14; NA]	0,88 [0,40; 1,95] p=0,7529	0,92 [0,54; 1,56] p=0,7504	-2,80% [-20,40%; 14,80%] p=0,7536	0,76 [0,40; 1,47] p=0,4144
>60 ml/min	21/63 (33,3%)	NA [22,93; NA]	6/33 (18,2%)	NA [NA; NA]	2,25 [0,81; 6,29] p=0,1187	1,83 [0,82; 4,09] p=0,1393	15,20% [-2,40%; 32,70%] p=0,0910	1,61 [0,64; 4,07] p=0,3105

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Dyspnoe erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,9550								
normal	42/129 (32,6%)	NA [NA; NA]	17/64 (26,6%)	NA [16,56; NA]	1,33 [0,69; 2,60] p=0,3959	1,23 [0,76; 1,98] p=0,4031	6,00% [-7,50%; 19,50%] p=0,3843	1,03 [0,58; 1,83] p=0,9056
beeinträchtigt	5/17 (29,4%)	NA [3,09; NA]	3/10 (30,0%)	NA [2,89; NA]	0,97 [0,18; 5,37] p=0,9747	0,98 [0,29; 3,25] p=0,9742	-0,60% [-36,30%; 35,10%] p=0,9743	0,99 [0,23; 4,22] p=0,9844
Dyspnoe erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7102								
I	15/37 (40,5%)	NA [6,01; NA]	5/19 (26,3%)	NA [16,56; NA]	1,91 [0,57; 6,43] p=0,2972	1,54 [0,66; 3,60] p=0,3176	14,20% [-11,10%; 39,60%] p=0,2713	1,49 [0,54; 4,12] p=0,4405
II	18/68 (26,5%)	NA [NA; NA]	7/32 (21,9%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,47; 3,48] p=0,6223	1,21 [0,56; 2,60] p=0,6253	4,60% [-13,20%; 22,30%] p=0,6119	1,14 [0,47; 2,76] p=0,7714
III	14/41 (34,1%)	27,66 [11,86; NA]	8/23 (34,8%)	NA [5,55; NA]	0,97 [0,33; 2,85] p=0,9593	0,98 [0,49; 1,98] p=0,9589	-0,60% [-24,90%; 23,60%] p=0,9590	0,72 [0,30; 1,77] p=0,4807
Dyspnoe erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,1764								
IgG	22/80 (27,5%)	NA [NA; NA]	13/44 (29,5%)	NA [11,17; NA]	0,91 [0,40; 2,04] p=0,8094	0,93 [0,52; 1,66] p=0,8080	-0,20% [-18,70%; 14,60%] p=0,8098	0,86 [0,43; 1,72] p=0,6646
nicht-IgG	16/44 (36,4%)	NA [8,38; NA]	2/17 (11,8%)	NA [8,41; NA]	4,29 [0,87; 21,19] p=0,0610	3,09 [0,79; 12,03] p=0,1037	24,60% [3,70%; 45,50%] p=0,0210	2,619 [0,60; 11,50] p=0,2020
Dyspnoe erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,3061								
Hochrisiko	12/28 (42,9%)	27,66 [5,58; NA]	5/20 (25,0%)	NA [5,85; NA]	2,25 [0,64; 7,92] p=0,2070	1,71 [0,72; 4,10] p=0,2253	17,90% [-8,50%; 44,20%] p=0,1847	1,57 [0,54; 4,60] p=0,4085

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Standardrisiko	34/117 (29,1%)	NA [NA; NA]	15/54 (27,8%)	NA [16,56; NA]	1,06 [0,52; 2,18] p=0,8636	1,05 [0,63; 1,75] p=0,8636	1,30% [-13,20%; 15,80%] p=0,8625	0,88 [0,48; 1,63] p=0,6856
Dyspnoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1135								
ECOG-PS 0	17/50 (34,0%)	NA [8,38; NA]	3/21 (14,3%)	NA [16,56; NA]	3,09 [0,80; 11,98] p=0,0942	2,38 [0,78; 7,27] p=0,1280	19,70% [-0,20%; 39,60%] p=0,0523	2,63 [0,77; 9,02] p=0,1238
ECOG-PS ≥1	30/96 (31,3%)	NA [22,93; NA]	17/53 (32,1%)	NA [6,14; NA]	0,96 [0,47; 1,98] p=0,9176	0,97 [0,60; 1,59] p=0,9172	-0,80% [-16,40%; 14,80%] p=0,9175	0,76 [0,41; 1,39] p=0,3685
Dyspnoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,9927								
EMA-Population	24/79 (30,4%)	NA [27,66; NA]	11/43 (25,6%)	NA [16,56; NA]	1,27 [0,55; 2,93] p=0,5772	1,19 [0,65; 2,18] p=0,5803	4,80% [-11,70%; 21,30%] p=0,5692	1,03 [0,50; 2,14] p=0,9276
Nicht EMA-Population	23/67 (34,3%)	NA [22,60; NA]	9/31 (29,0%)	NA [8,41; NA]	1,28 [0,51; 3,22] p=0,6050	1,18 [0,62; 2,25] p=0,6091	5,30% [-14,30%; 24,90%] p=0,5966	1,03 [0,47; 2,24] p=0,9375
Insomnie erste Verbesserung ≥ MCID 10								
Insomnie erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	43/146 (29,5%)	NA [NA; NA]	25/74 (33,8%)	NA [6,14; NA]	0,82 [0,45; 1,50] p=0,5214	0,87 [0,58; 1,31] p=0,5153	-4,20% [-17,20%; 8,80%] p=0,5224	0,69 [0,42; 1,15] p=0,1521
Insomnie erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9017								
<75 Jahre	39/123 (31,7%)	NA [NA; NA]	23/64 (35,9%)	NA [6,04; NA]	0,83 [0,44; 1,56] p=0,5609	0,88 [0,58; 1,34] p=0,5565	-4,20% [-18,60%; 10,10%] p=0,5633	0,69 [0,41; 1,17] p=0,1639
≥75 Jahre	4/23 (17,4%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [2,86; NA]	0,84 [0,13; 5,56] p=0,8604	0,87 [0,19; 4,00] p=0,8576	-2,60% [-31,80%; 26,60%] p=0,9175	0,71 [0,13; 3,91] p=0,6905

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
							26,60%] p=0,8612	
Insomnie erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1061								
männlich	20/85 (23,5%)	NA [NA; NA]	17/46 (37,0%)	NA [5,55; NA]	0,53 [0,24; 1,15] p=0,1045	0,64 [0,37; 1,09] p=0,0999	-13,40% [-30,00%; 3,20%] p=0,1131	0,48 [0,25; 0,94] p=0,0318
weiblich	23/61 (37,7%)	NA [11,11; NA]	8/28 (28,6%)	NA [5,68; NA]	1,51 [0,57; 3,99] p=0,4037	1,32 [0,68; 2,58] p=0,4161	9,10% [-11,60%; 29,80%] p=0,3868	1,10 [0,49; 2,48] p=0,8191
Insomnie erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,2580								
≤60 ml/min	23/83 (27,7%)	NA [NA; NA]	16/41 (39,0%)	17,28 [5,68; NA]	0,60 [0,27; 1,32] p=0,2036	0,71 [0,42; 1,19] p=0,1942	-11,30% [-29,10%; 6,50%] p=0,2120	0,52 [0,27; 1,00] p=0,0504
>60 ml/min	20/63 (31,7%)	NA [16,23; NA]	9/33 (27,3%)	NA [3,32; NA]	1,24 [0,49; 3,15] p=0,6520	1,16 [0,60; 2,26] p=0,6541	4,50% [-14,60%; 23,50%] p=0,6454	0,98 [0,44; 2,18] p=0,9594
Insomnie erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,8842								
normal	38/129 (29,5%)	NA [NA; NA]	21/64 (32,8%)	NA [6,14; NA]	0,85 [0,45; 1,63] p=0,6347	0,90 [0,58; 1,40] p=0,6314	-3,40% [-17,30%; 10,60%] p=0,6370	0,67 [0,39; 1,15] p=0,1486
beeinträchtigt	5/17 (29,4%)	NA [3,09; NA]	4/10 (40,0%)	NA [2,89; NA]	0,63 [0,12; 3,22] p=0,5802	0,73 [0,26; 2,12] p=0,5688	-10,60% [-47,90%; 26,70%] p=0,5779	0,76 [0,20; 2,92] p=0,6936
Insomnie erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4532								
I	12/37 (32,4%)	NA [22,27; NA]	5/19 (26,3%)	NA [8,35; NA]	1,34 [0,39; 4,61] p=0,6404	1,23 [0,51; 2,98] p=0,6433	6,10% [-18,80%; 31,00%] p=0,6301	0,96 [0,34; 2,75] p=0,9409

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
II	20/68 (29,4%)	NA [NA; NA]	14/32 (43,8%)	6,09 [5,55; NA]	0,54 [0,22; 1,28] p=0,1601	0,67 [0,39; 1,15] p=0,1483	-14,30% [-34,70%; 6,00%] p=0,1666	0,51 [0,25; 1,03] p=0,0593
III	11/41 (26,8%)	NA [27,50; NA]	6/23 (26,1%)	NA [2,86; NA]	1,04 [0,33; 3,31] p=0,9490	1,03 [0,44; 2,42] p=0,9486	0,70% [-21,80%; 23,20%] p=0,9484	0,83 [0,30; 2,30] p=0,7261
Insomnie erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,9027								
IgG	23/80 (28,8%)	NA [27,50; NA]	16/44 (36,4%)	NA [5,68; NA]	0,71 [0,32; 1,54] p=0,3842	0,79 [0,47; 1,33] p=0,3771	-7,60% [-24,90%; 9,70%] p=0,3892	0,62 [0,32; 1,18] p=0,1478
nicht-IgG	13/44 (29,5%)	NA [NA; NA]	5/17 (29,4%)	NA [2,89; NA]	1,01 [0,30; 3,44] p=0,9919	1,00 [0,42; 2,39] p=0,9918	0,10% [-25,40%; 25,60%] p=0,9918	0,76 [0,27; 2,16] p=0,6075
Insomnie erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,1410								
Hochrisiko	12/28 (42,9%)	27,50 [3,09; NA]	6/20 (30,0%)	NA [3,06; NA]	1,75 [0,52; 5,89] p=0,3694	1,43 [0,65; 3,16] p=0,3789	12,90% [-14,30%; 40,00%] p=0,3540	1,34 [0,49; 3,66] p=0,5698
Standardrisiko	31/117 (26,5%)	NA [NA; NA]	19/54 (35,2%)	NA [6,04; NA]	0,66 [0,33; 1,33] p=0,2470	0,75 [0,47; 1,21] p=0,2382	-8,70% [-23,70%; 6,30%] p=0,2574	0,56 [0,31; 1,00] p=0,0521
Insomnie erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5073								
ECOG-PS 0	17/50 (34,0%)	NA [22,27; NA]	7/21 (33,3%)	NA [5,55; NA]	1,03 [0,35; 3,03] p=0,9571	1,02 [0,50; 2,09] p=0,9569	0,70% [-23,40%; 24,70%] p=0,9567	0,88 [0,36; 2,15] p=0,7718
ECOG-PS ≥1	26/96 (27,1%)	NA [NA; NA]	18/53 (34,0%)	NA [5,68; NA]	0,72 [0,35; 1,49] p=0,3798	0,80 [0,48; 1,31] p=0,3737	-6,90% [-22,40%; 8,70%] p=0,3857	0,61 [0,33; 1,12] p=0,1091
Insomnie erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,7460								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EMA-Population	21/79 (26,6%)	NA [NA; NA]	14/43 (32,6%)	NA [3,32; NA]	0,75 [0,33; 1,69] p=0,4875	0,82 [0,46; 1,44] p=0,4819	-6,00% [-23,00%; 11,10%] p=0,4924	0,66 [0,33; 1,31] p=0,2344
Nicht EMA-Population	22/67 (32,8%)	NA [27,50; NA]	11/31 (35,5%)	NA [6,01; NA]	0,89 [0,36; 2,18] p=0,7975	0,93 [0,52; 1,66] p=0,7951	-2,60% [-22,90%; 17,60%] p=0,7977	0,72 [0,34; 1,51] p=0,3889
Appetitlosigkeit erste Verbesserung ≥ MCID 10								
Appetitlosigkeit erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	46/146 (31,5%)	NA [NA; NA]	21/74 (28,4%)	NA [21,91; NA]	1,14 [0,61; 2,13] p=0,6747	1,10 [0,71; 1,69] p=0,6734	2,80% [-9,90%; 15,40%] p=0,6688	0,83 [0,48; 1,41] p=0,4832
Appetitlosigkeit erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8119								
<75 Jahre	37/123 (30,1%)	NA [NA; NA]	18/64 (28,1%)	NA [21,91; NA]	1,10 [0,56; 2,14] p=0,7811	1,07 [0,67; 1,72] p=0,7816	2,00% [-11,70%; 15,60%] p=0,7792	0,79 [0,45; 1,41] p=0,4304
≥75 Jahre	9/23 (39,1%)	NA [2,99; NA]	3/10 (30,0%)	NA [2,83; NA]	1,50 [0,31; 7,36] p=0,6217	1,30 [0,45; 3,82] p=0,6281	9,10% [-25,60%; 43,80%] p=0,6061	0,96 [0,25; 3,66] p=0,9514
Appetitlosigkeit erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6529								
männlich	23/85 (27,1%)	NA [NA; NA]	12/46 (26,1%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,47; 2,37] p=0,9049	1,04 [0,57; 1,89] p=0,9047	1,00% [-14,80%; 16,80%] p=0,9041	0,75 [0,37; 1,54] p=0,4373
weiblich	23/61 (37,7%)	NA [5,88; NA]	9/28 (32,1%)	21,91 [5,68; NA]	1,28 [0,50; 3,29] p=0,6136	1,17 [0,63; 2,20] p=0,6181	5,60% [-15,60%; 26,70%] p=0,6062	0,94 [0,42; 2,08] p=0,8823
Appetitlosigkeit erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,1111								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≤60 ml/min	22/83 (26,5%)	NA [NA; NA]	13/41 (31,7%)	NA [5,65; NA]	0,78 [0,34; 1,76] p=0,5466	0,84 [0,47; 1,49] p=0,5411	-5,20% [-22,30%; 11,90%] p=0,5515	0,58 [0,29; 1,17] p=0,1260
>60 ml/min	24/63 (38,1%)	NA [11,17; NA]	8/33 (24,2%)	NA [8,44; NA]	1,92 [0,75; 4,95] p=0,1737	1,57 [0,80; 3,10] p=0,1929	13,90% [-5,10%; 32,80%] p=0,1510	1,32 [0,58; 2,99] p=0,5075
Appetitlosigkeit erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,2932								
normal	39/129 (30,2%)	NA [NA; NA]	18/64 (28,1%)	NA [21,91; NA]	1,11 [0,57; 2,15] p=0,7631	1,07 [0,67; 1,72] p=0,7638	2,10% [-11,50%; 15,70%] p=0,7608	0,74 [0,41; 1,31] p=0,2976
beeinträchtigt	7/17 (41,2%)	5,88 [2,86; NA]	3/10 (30,0%)	NA [2,73; NA]	1,63 [0,31; 8,61] p=0,5688	1,37 [0,46; 4,14] p=0,5740	11,20% [-25,60%; 48,00%] p=0,5516	1,76 [0,44; 7,06] p=0,4249
Appetitlosigkeit erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4946								
I	12/37 (32,4%)	NA [16,13; NA]	6/19 (31,6%)	NA [2,83; NA]	1,04 [0,32; 3,41] p=0,9488	1,03 [0,46; 2,31] p=0,9485	0,90% [-24,90%; 26,60%] p=0,9483	0,71 [0,27; 1,92] p=0,5046
II	16/68 (23,5%)	NA [NA; NA]	8/32 (25,0%)	NA [5,68; NA]	0,92 [0,35; 2,45] p=0,8730	0,94 [0,45; 1,97] p=0,8720	-1,50% [-19,50%; 16,60%] p=0,8733	0,63 [0,26; 1,54] p=0,3076
III	18/41 (43,9%)	28,95 [5,58; NA]	7/23 (30,4%)	21,91 [8,35; NA]	1,79 [0,61; 5,28] p=0,2931	1,44 [0,71; 2,93] p=0,3106	13,50% [-10,70%; 37,60%] p=0,2749	1,30 [0,53; 3,17] p=0,5624
Appetitlosigkeit erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7537								
IgG	26/80 (32,5%)	NA [32,82; NA]	14/44 (31,8%)	NA [8,34; NA]	1,03 [0,47; 2,27] p=0,9383	1,02 [0,60; 1,74] p=0,9381	0,70% [-16,50%; 17,80%] p=0,9380	0,80 [0,40; 1,57] p=0,5137

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
nicht-IgG	12/44 (27,3%)	NA [NA; NA]	3/17 (17,6%)	NA [8,44; NA]	1,75 [0,43; 7,19] p=0,4376	1,54 [0,50; 4,81] p=0,4521	9,60% [-12,80%; 32,00%] p=0,3996	1,09 [0,30; 3,92] p=0,8912
Appetitlosigkeit erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,6298								
Hochrisiko	7/28 (25,0%)	NA [3,02; NA]	4/20 (20,0%)	NA [5,68; NA]	1,33 [0,33; 5,35] p=0,6876	1,25 [0,42; 3,70] p=0,6872	5,00% [-18,80%; 28,80%] p=0,6800	1,25 [0,36; 4,31] p=0,7286
Standardrisiko	39/117 (33,3%)	NA [33,02; NA]	17/54 (31,5%)	NA [8,44; NA]	1,09 [0,55; 2,17] p=0,8110	1,06 [0,66; 1,69] p=0,8114	1,90% [-13,20%; 16,90%] p=0,8094	0,74 [0,41; 1,34] p=0,3236
Appetitlosigkeit erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,8565								
ECOG-PS 0	12/50 (24,0%)	NA [NA; NA]	4/21 (19,0%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,38; 4,77] p=0,6508	1,26 [0,46; 3,46] p=0,6539	5,00% [-15,60%; 25,50%] p=0,6366	0,91 [0,29; 2,92] p=0,8800
ECOG-PS ≥1	34/96 (35,4%)	NA [16,62; NA]	17/53 (32,1%)	NA [5,68; NA]	1,16 [0,57; 2,37] p=0,6817	1,10 [0,69; 1,78] p=0,6832	3,30% [-12,50%; 19,10%] p=0,6784	0,85 [0,47; 1,55] p=0,6044
Appetitlosigkeit erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,2896								
EMA-Population	29/79 (36,7%)	NA [16,13; NA]	12/43 (27,9%)	NA [8,35; NA]	1,50 [0,67; 3,36] p=0,3275	1,31 [0,75; 2,31] p=0,3381	8,80% [-8,30%; 25,90%] p=0,3133	1,07 [0,54; 2,15] p=0,8376
Nicht EMA-Population	17/67 (25,4%)	NA [NA; NA]	9/31 (29,0%)	NA [5,55; NA]	0,83 [0,32; 2,15] p=0,7042	0,87 [0,44; 1,74] p=0,7006	-3,70% [-22,70%; 15,40%] p=0,7069	0,60 [0,27; 1,38] p=0,2341
Obstipation erste Verbesserung ≥ MCID 10								
Obstipation erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Gesamt	47/146 (32,2%)	NA [NA; NA]	23/74 (31,1%)	NA [17,12; NA]	1,06 [0,58; 1,95] p=0,8501	1,04 [0,69; 1,57] p=0,8490	1,30% [-11,70%; 14,20%] p=0,8478	0,88 [0,53; 1,46] p=0,6139
Obstipation erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9490								
<75 Jahre	40/123 (32,5%)	NA [NA; NA]	20/64 (31,3%)	NA [17,28; NA]	1,06 [0,55; 2,03] p=0,8602	1,04 [0,67; 1,62] p=0,8603	1,30% [-12,80%; 15,30%] p=0,8594	0,88 [0,51; 1,51] p=0,6301
≥75 Jahre	7/23 (30,4%)	NA [2,96; NA]	3/10 (30,0%)	17,12 [2,83; NA]	1,02 [0,20; 5,15] p=0,9804	1,01 [0,33; 3,14] p=0,9801	0,40% [-33,60%; 34,50%] p=0,9800	0,81 [0,20; 3,21] p=0,7582
Obstipation erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7870								
männlich	29/85 (34,1%)	NA [18,17; NA]	16/46 (34,8%)	21,98 [5,65; NA]	0,97 [0,46; 2,06] p=0,9393	0,98 [0,60; 1,61] p=0,9389	-0,70% [-17,70%; 16,40%] p=0,9391	0,83 [0,45; 1,54] p=0,5524
weiblich	18/61 (29,5%)	NA [NA; NA]	7/28 (25,0%)	NA [5,65; NA]	1,26 [0,45; 3,47] p=0,6622	1,18 [0,56; 2,50] p=0,6647	4,50% [-15,20%; 24,20%] p=0,6538	0,97 [0,40; 2,36] p=0,9549
Obstipation erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,0803								
≤60 ml/min	24/83 (28,9%)	NA [NA; NA]	15/41 (36,6%)	21,98 [5,58; NA]	0,70 [0,32; 1,56] p=0,3888	0,79 [0,47; 1,34] p=0,3802	-7,70% [-25,30%; 10,00%] p=0,3951	0,58 [0,30; 1,11] p=0,0998
>60 ml/min	23/63 (36,5%)	NA [5,72; NA]	8/33 (24,2%)	NA [5,65; NA]	1,80 [0,70; 4,63] p=0,2246	1,51 [0,76; 2,99] p=0,2417	12,30% [-6,60%; 31,10%] p=0,2021	1,55 [0,68; 3,51] p=0,2947
Obstipation erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,5333								
normal	41/129 (31,8%)	NA [NA; NA]	20/64 (31,3%)	NA [17,12; NA]	1,02 [0,54; 1,96] p=0,9404	1,02 [0,65; 1,58] p=0,9403	0,50% [-13,40%;	0,81 [0,47; 1,40] p=0,4565

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
							14,40%] p=0,9401	
beeinträchtigt	6/17 (35,3%)	NA [2,89; NA]	3/10 (30,0%)	NA [2,83; NA]	1,27 [0,24; 6,82] p=0,7821	1,18 [0,37; 3,70] p=0,7808	5,30% [-31,10%; 41,70%] p=0,7754	1,27 [0,31; 5,19] p=0,7364
Obstipation erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6276								
I	11/37 (29,7%)	NA [NA; NA]	7/19 (36,8%)	NA [2,83; NA]	0,72 [0,23; 2,33] p=0,5928	0,81 [0,37; 1,74] p=0,5848	-7,10% [-33,30%; 19,10%] p=0,5949	0,57 [0,22; 1,50] p=0,2551
II	21/68 (30,9%)	NA [9,13; NA]	8/32 (25,0%)	21,98 [17,12; NA]	1,34 [0,52; 3,47] p=0,5474	1,24 [0,61; 2,48] p=0,5527	5,90% [-12,70%; 24,50%] p=0,5352	1,13 [0,49; 2,57] p=0,7728
III	15/41 (36,6%)	NA [5,58; NA]	8/23 (34,8%)	NA [2,89; NA]	1,08 [0,37; 3,15] p=0,8862	1,05 [0,53; 2,10] p=0,8858	1,80% [-22,60%; 26,20%] p=0,8849	0,90 [0,38; 2,18] p=0,8233
Obstipation erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,2425								
IgG	24/80 (30,0%)	NA [NA; NA]	17/45 (38,6%)	21,98 [5,55; NA]	0,68 [0,31; 1,47] p=0,3300	0,78 [0,47; 1,28] p=0,3220	-8,60% [-26,20%; 8,90%] p=0,3347	0,64 [0,34; 1,21] p=0,1731
nicht-IgG	15/44 (33,8%)	NA [11,14; NA]	3/17 (17,6%)	NA [2,89; NA]	2,41 [0,60; 9,73] p=0,2105	1,93 [0,64; 5,84] p=0,2433	16,40% [-6,50%; 39,30%] p=0,1594	1,54 [0,44; 5,35] p=0,4976
Obstipation erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,7556								
Hochrisiko	13/28 (46,4%)	5,58 [2,89; NA]	8/20 (40,0%)	21,98 [2,83; NA]	1,30 [0,41; 4,16] p=0,6614	1,16 [0,59; 2,26] p=0,6620	6,40% [-21,90%; 34,80%] p=0,6564	1,01 [0,40; 2,52] p=0,9894
Standardrisiko	34/117 (29,1%)	NA [NA; NA]	15/54 (27,8%)	NA [17,12; NA]	1,06 [0,52; 2,18] p=0,8636	1,05 [0,63; 1,75] p=0,8636	1,30% [-13,20%; 11,60%] p=0,7007	0,89 [0,48; 1,64] p=0,7007

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
							15,80%] p=0,8625	
Obstipation erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7088								
ECOG-PS 0	15/50 (30,0%)	NA [NA; NA]	7/21 (33,3%)	NA [3,09; NA]	0,86 [0,29; 2,55] p=0,7831	0,90 [0,43; 1,88] p=0,7797	-3,30% [-27,20%; 20,50%] p=0,7840	0,75 [0,30; 1,87] p=0,5373
ECOG-PS ≥1	32/96 (33,3%)	NA [11,86; NA]	16/53 (30,2%)	NA [5,65; NA]	1,16 [0,56; 2,38] p=0,6951	1,10 [0,67; 1,82] p=0,6963	3,10% [-12,40%; 18,70%] p=0,6918	0,95 [0,52; 1,74] p=0,8593
Obstipation erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,9963								
EMA-Population	26/79 (32,9%)	NA [11,14; NA]	14/43 (32,6%)	NA [5,65; NA]	1,02 [0,46; 2,24] p=0,9685	1,01 [0,59; 1,72] p=0,9684	0,40% [-17,10%; 17,80%] p=0,9683	0,91 [0,47; 1,76] p=0,7721
Nicht EMA-Population	21/67 (31,3%)	NA [NA; NA]	9/31 (29,0%)	NA [5,55; NA]	1,12 [0,44; 2,83] p=0,8184	1,08 [0,56; 2,08] p=0,8186	2,30% [-17,10%; 21,80%] p=0,8159	0,86 [0,39; 1,89] p=0,7068
Diarrhoe erste Verbesserung ≥ MCID 10								
Diarrhoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	17/146 (11,6%)	NA [NA; NA]	10/74 (13,5%)	38,31 [NA; NA]	0,85 [0,36; 1,98] p=0,7099	0,87 [0,42; 1,81] p=0,7091	-1,70% [-11,00%; 7,60%] p=0,7133	0,68 [0,31; 1,51] p=0,3427
Diarrhoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9906								
<75 Jahre	16/123 (13,0%)	NA [NA; NA]	10/64 (15,6%)	38,31 [NA; NA]	0,81 [0,34; 1,90] p=0,6245	0,83 [0,40; 1,73] p=0,6226	-2,60% [-13,30%; 8,10%] p=0,6317	0,65 [0,29; 1,45] p=0,2883
≥75 Jahre	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,30% [-4,00%; 12,70%] p=0,3065	NA [NA; NA] NA
Diarrhoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4612								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
männlich	7/85 (8,2%)	NA [NA; NA]	6/46 (13,0%)	38,31 [NA; NA]	0,60 [0,19; 1,90] p=0,3814	0,63 [0,23; 1,77] p=0,3814	-4,80% [-16,20%; 6,50%] p=0,4065	0,42 [0,13; 1,31] p=0,1341
weiblich	10/61 (16,4%)	NA [NA; NA]	4/28 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,34; 4,13] p=0,8009	1,15 [0,39; 3,35] p=0,8009	2,10% [-13,80%; 18,10%] p=0,7956	1,02 [0,32; 3,26] p=0,9785
Diarrhoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,4284								
≤60 ml/min	12/83 (14,5%)	NA [NA; NA]	5/41 (12,2%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,40; 3,72] p=0,7314	1,19 [0,45; 3,14] p=0,7319	2,30% [-10,30%; 14,80%] p=0,7239	0,93 [0,32; 2,67] p=0,8862
>60 ml/min	5/63 (7,9%)	NA [NA; NA]	5/33 (15,2%)	38,31 [NA; NA]	0,48 [0,13; 1,81] p=0,2742	0,52 [0,16; 1,68] p=0,2770	-7,20% [-21,20%; 6,70%] p=0,3102	0,39 [0,11; 1,43] p=0,1556
Diarrhoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,4353								
normal	15/129 (11,6%)	NA [NA; NA]	7/64 (10,9%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,41; 2,77] p=0,8873	1,06 [0,46; 2,48] p=0,8872	0,70% [-8,70%; 10,10%] p=0,8860	0,86 [0,35; 2,13] p=0,7412
beeinträchtigt	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	3/10 (30,0%)	38,31 [2,73; NA]	0,31 [0,04; 2,30] p=0,2477	0,39 [0,08; 1,96] p=0,2544	-18,20% [-50,50%; 14,00%] p=0,2680	0,43 [0,07; 2,64] p=0,3604
Diarrhoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3531								
I	7/37 (18,9%)	NA [NA; NA]	3/19 (15,8%)	38,31 [NA; NA]	1,24 [0,28; 5,48] p=0,7742	1,20 [0,35; 4,12] p=0,7740	3,10% [-17,60%; 23,80%] p=0,7669	0,88 [0,22; 3,50] p=0,8604
II	8/68 (11,8%)	NA [NA; NA]	3/32 (9,4%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,32; 5,22] p=0,7230	1,25 [0,36; 4,42] p=0,7236	2,40% [-10,30%; 15,10%] p=0,7117	1,04 [0,27; 4,05] p=0,9578

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
III	2/41 (4,9%)	NA [NA; NA]	4/23 (17,4%)	NA [20,37; NA]	0,24 [0,04; 1,45] p=0,1021	0,28 [0,06; 1,42] p=0,1238	-12,50% [-29,30%; 4,30%] p=0,1452	0,22 [0,04; 1,23] p=0,0847
Diarrhoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,0876								
IgG	13/80 (16,3%)	NA [NA; NA]	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,43; 3,50] p=0,7002	1,19 [0,49; 2,91] p=0,7009	2,60% [-10,40%; 15,60%] p=0,6928	1,14 [0,43; 3,02] p=0,7928
nicht-IgG	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	3/17 (17,6%)	38,31 [8,44; NA]	0,22 [0,03; 1,47] p=0,0972	0,26 [0,05; 1,41] p=0,1177	-13,10% [-32,20%; 6,00%] p=0,1797	0,15 [0,02; 0,96] p=0,0450
Diarrhoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,8982								
Hochrisiko	4/28 (14,3%)	NA [NA; NA]	3/20 (15,0%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,19; 4,78] p=0,9455	0,95 [0,24; 3,79] p=0,9449	-0,70% [-21,00%; 19,60%] p=0,9451	0,88 [0,20; 3,97] p=0,8707
Standardrisiko	13/117 (11,1%)	NA [NA; NA]	7/54 (13,0%)	38,31 [NA; NA]	0,84 [0,32; 2,24] p=0,7269	0,86 [0,36; 2,03] p=0,7255	-1,90% [-12,50%; 8,80%] p=0,7324	0,64 [0,25; 1,65] p=0,3583
Diarrhoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5479								
ECOG-PS 0	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	2/21 (9,5%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,24; 7,01] p=0,7649	1,26 [0,28; 5,74] p=0,7652	2,50% [-13,00%; 17,90%] p=0,7534	1,23 [0,24; 6,20] p=0,8057
ECOG-PS ≥1	11/96 (11,5%)	NA [NA; NA]	8/53 (15,1%)	38,31 [NA; NA]	0,73 [0,27; 1,94] p=0,5255	0,76 [0,33; 1,77] p=0,5235	-3,60% [-15,20%; 7,90%] p=0,5374	0,55 [0,22; 1,42] p=0,2184
Diarrhoe erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,8886								
EMA-Population	8/79 (10,1%)	NA [NA; NA]	5/43 (11,6%)	38,31 [NA; NA]	0,86 [0,26; 2,80] p=0,7982	0,87 [0,30; 2,50] p=0,7971	-1,50% [-13,20%; 10,20%] p=0,8008	0,65 [0,20; 2,07] p=0,4648

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA-Population	9/67 (13,4%)	NA [NA; NA]	5/31 (16,1%)	NA [20,37; NA]	0,81 [0,25; 2,65] p=0,7242	0,83 [0,30; 2,28] p=0,7218	-2,70% [-18,00%; 12,60%] p=0,7299	0,68 [0,23; 2,05] p=0,4939
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung ≥ MCID 10								
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	60/146 (41,1%)	37,45 [17,15; NA]	30/74 (40,5%)	17,28 [5,82; NA]	1,06 [0,59; 1,89] p=0,8542	1,03 [0,74; 1,44] p=0,8529	1,30% [-12,20%; 14,80%] p=0,8521	0,71 [0,45; 1,11] p=0,1353
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3093								
<75 Jahre	54/123 (43,9%)	22,80 [16,16; NA]	29/64 (45,3%)	9,13 [5,55; NA]	0,94 [0,52; 1,73] p=0,8543	0,97 [0,69; 1,35] p=0,8533	-1,40% [-16,40%; 13,60%] p=0,8540	0,66 [0,42; 1,05] p=0,0825
≥75 Jahre	6/23 (26,1%)	NA [5,58; NA]	1/10 (10,0%)	NA [5,62; NA]	3,18 [0,33; 30,62] p=0,3063	2,61 [0,36; 18,94] p=0,3432	16,10% [-9,80%; 41,90%] p=0,2224	2,46 [0,29; 21,06] p=0,4114
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6761								
männlich	36/85 (42,4%)	28,12 [16,16; NA]	21/46 (45,7%)	16,43 [5,62; NA]	0,88 [0,42; 1,80] p=0,7172	0,93 [0,62; 1,39] p=0,7140	-3,30% [-21,10%; 14,50%] p=0,7167	0,66 [0,38; 1,15] p=0,1448
weiblich	24/61 (39,3%)	NA [11,37; NA]	9/28 (32,1%)	NA [2,89; NA]	1,37 [0,53; 3,52] p=0,5160	1,22 [0,66; 2,28] p=0,5240	7,20% [-14,00%; 28,40%] p=0,5056	0,87 [0,40; 1,90] p=0,7272
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,0097								
≤60 ml/min	34/83 (41,0%)	NA [16,33; NA]	22/41 (53,7%)	5,82 [2,89; 17,28]	0,60 [0,28; 1,27] p=0,1832	0,76 [0,52; 1,12] p=0,1685	-12,70% [-31,30%; 5,90%] p=0,1803	0,43 [0,25; 0,76] p=0,0032
>60 ml/min	26/63 (41,3%)	18,17 [8,61; NA]	8/33 (24,2%)	NA [16,43; NA]	2,20 [0,86; 5,63] p=0,0993	1,70 [0,87; 3,33] p=0,1203	17,00% [-2,00%; 36,00%] p=0,0792	1,58 [0,71; 3,51] p=0,2651
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,5465								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
normal	54/129 (41,9%)	37,45 [16,33; NA]	27/64 (42,2%)	16,43 [5,62; NA]	0,99 [0,54; 1,81] p=0,9655	0,99 [0,70; 1,41] p=0,9654	-0,30% [-15,10%; 14,50%] p=0,9654	0,67 [0,42; 1,08] p=0,1014
beeinträchtigt	6/17 (35,3%)	NA [2,89; NA]	3/10 (30,0%)	NA [2,73; NA]	1,27 [0,24; 6,82] p=0,7821	1,18 [0,37; 3,70] p=0,7808	5,30% [-31,10%; 41,70%] p=0,7754	1,02 [0,25; 4,22] p=0,9730
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6807								
I	14/37 (37,8%)	NA [16,33; NA]	8/19 (42,1%)	17,28 [2,79; NA]	0,84 [0,27; 2,58] p=0,7590	0,90 [0,46; 1,76] p=0,7545	-4,30% [-31,40%; 22,90%] p=0,7580	0,61 [0,25; 1,46] p=0,2657
II	29/68 (42,6%)	28,12 [8,38; NA]	14/32 (43,8%)	6,04 [2,89; NA]	0,96 [0,41; 2,23] p=0,9176	0,97 [0,60; 1,57] p=0,9169	-1,10% [-21,90%; 19,70%] p=0,9173	0,66 [0,34; 1,28] p=0,2167
III	17/41 (41,5%)	18,17 [8,74; NA]	8/23 (34,8%)	16,43 [2,89; NA]	1,33 [0,46; 3,83] p=0,6020	1,19 [0,61; 2,32] p=0,6059	6,70% [-17,90%; 31,30%] p=0,5949	0,93 [0,39; 2,18] p=0,8587
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,2952								
IgG	31/80 (38,8%)	NA [16,16; NA]	20/44 (45,5%)	16,43 [5,55; NA]	0,76 [0,36; 1,60] p=0,4697	0,85 [0,56; 1,30] p=0,4618	-6,70% [-24,90%; 11,50%] p=0,4697	0,63 [0,35; 1,13] p=0,1201
nicht-IgG	22/44 (50,0%)	18,07 [8,38; NA]	5/17 (29,4%)	NA [2,82; NA]	2,40 [0,72; 7,96] p=0,1500	1,70 [0,77; 3,76] p=0,1900	20,60% [-5,60%; 46,80%] p=0,1238	1,11 [0,42; 2,96] p=0,8370
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,5596								
Hochrisiko	11/28 (39,3%)	22,80 [11,11; NA]	7/20 (35,0%)	NA [5,68; NA]	1,20 [0,36; 3,96] p=0,7648	1,12 [0,53; 2,39] p=0,7640	4,30% [-23,40%; 31,90%] p=0,7612	0,88 [0,33; 2,35] p=0,8047
Standardrisiko	49/117 (41,9%)	37,45 [16,16; NA]	23/54 (42,6%)	16,43 [3,32; NA]	0,97 [0,51; 1,86] p=0,9303	0,98 [0,68; 1,43] p=0,9300	-0,70% [-16,60%; 15,20%] p=0,9302	0,67 [0,40; 1,10] p=0,1140
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4541								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ECOG-PS 0	21/50 (42,0%)	NA [16,26; NA]	7/21 (33,3%)	NA [5,82; NA]	1,45 [0,50; 4,21] p=0,4983	1,26 [0,63; 2,50] p=0,5097	8,70% [-15,70%; 33,00%] p=0,4857	0,93 [0,39; 2,21] p=0,8654
ECOG-PS ≥1	39/96 (40,6%)	28,12 [11,11; NA]	23/53 (43,4%)	16,43 [3,32; NA]	0,89 [0,45; 1,76] p=0,7433	0,94 [0,63; 1,38] p=0,7409	-2,80% [-19,30%; 13,80%] p=0,7431	0,66 [0,39; 1,12] p=0,1223
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,4062								
EMA-Population	28/79 (35,4%)	NA [17,15; NA]	18/43 (41,9%)	16,43 [2,89; NA]	0,76 [0,36; 1,63] p=0,4865	0,85 [0,53; 1,34] p=0,4794	-6,40% [-24,50%; 11,70%] p=0,4878	0,65 [0,36; 1,20] p=0,1696
Nicht EMA-Population	32/67 (47,8%)	18,17 [11,89; NA]	12/31 (38,7%)	17,28 [5,55; NA]	1,45 [0,61; 3,45] p=0,4046	1,23 [0,74; 2,05] p=0,4183	9,10% [-11,90%; 30,00%] p=0,3961	0,82 [0,42; 1,62] p=0,5740

Tabelle 4-245 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung*, Studie OCTANS

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schmerz erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
Schmerz erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	62/146 (42,5%)	44,09 [18,20; NA]	25/74 (33,8%)	27,43 [11,14; NA]	1,43 [0,80; 2,56] p=0,2219	1,26 [0,86; 1,83] p=0,2359	8,60% [-4,90%; 22,20%] p=0,2128	1,01 [0,62; 1,64] p=0,9659
Schmerz erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9350								
<75 Jahre	52/123 (42,3%)	44,09 [18,20; NA]	22/64 (34,4%)	27,43 [11,14; NA]	1,40 [0,75; 2,62] p=0,2958	1,23 [0,83; 1,83] p=0,3065	7,90% [-6,60%; 22,40%] p=0,2871	0,99 [0,59; 1,66] p=0,9791
≥75 Jahre	10/23 (43,5%)	NA [2,89; NA]	3/10 (30,0%)	NA [2,83; NA]	1,79 [0,37; 8,75] p=0,4733	1,45 [0,51; 4,16] p=0,4907	13,50% [-21,40%; 48,40%] p=0,4489	1,22 [0,32; 4,67] p=0,7674

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schmerz erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: $p=0,3829$								
männlich	36/85 (42,4%)	44,09 [11,27; NA]	14/46 (30,4%)	27,43 [11,99; NA]	1,68 [0,78; 3,60] $p=0,1818$	1,39 [0,84; 2,30] $p=0,1973$	11,90% [-5,00%; 28,90%] $p=0,1680$	1,24 [0,66; 2,33] $p=0,5043$
weiblich	26/61 (42,6%)	44,55 [17,15; NA]	11/28 (39,3%)	NA [2,89; NA]	1,15 [0,46; 2,86] $p=0,7680$	1,08 [0,63; 1,87] $p=0,7693$	3,30% [-18,60%; 25,30%] $p=0,7656$	0,81 [0,39; 1,69] $p=0,5792$
Schmerz erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: $p=0,0549$								
≤ 60 ml/min	37/83 (44,6%)	44,09 [8,51; NA]	9/41 (22,0%)	NA [11,99; NA]	2,86 [1,21; 6,74] $p=0,0145$	2,03 [1,09; 3,79] $p=0,0263$	22,60% [6,00%; 39,20%] $p=0,0075$	1,78 [0,85; 3,73] $p=0,1229$
> 60 ml/min	25/63 (39,7%)	NA [17,15; NA]	16/33 (48,5%)	20,37 [8,38; NA]	0,70 [0,30; 1,63] $p=0,4101$	0,82 [0,51; 1,30] $p=0,3986$	-8,80% [-29,70%; 12,10%] $p=0,4090$	0,61 [0,32; 1,19] $p=0,1487$
Schmerz erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: $p=0,2476$								
normal	55/129 (42,6%)	44,09 [18,10; NA]	23/64 (35,9%)	27,43 [9,13; NA]	1,32 [0,71; 2,46] $p=0,3732$	1,19 [0,81; 1,74] $p=0,3824$	6,70% [-7,80%; 21,20%] $p=0,3661$	0,93 [0,56; 1,53] $p=0,7697$
beeinträchtigt	7/17 (41,2%)	21,45 [2,89; NA]	2/10 (20,0%)	44,29 [2,83; NA]	2,80 [0,45; 17,38] $p=0,2687$	2,06 [0,53; 8,05] $p=0,2993$	21,20% [-12,90%; 55,30%] $p=0,2234$	2,50 [0,51; 12,33] $p=0,2587$
Schmerz erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: $p=0,1458$								
I	17/37 (45,9%)	NA [5,82; NA]	3/19 (15,8%)	44,29 [44,29; NA]	4,53 [1,13; 18,24] $p=0,0271$	2,91 [0,97; 8,70] $p=0,0560$	30,20% [7,20%; 53,10%] $p=0,0100$	3,06 [0,88; 10,66] $p=0,0795$
II	30/68 (44,1%)	27,17 [6,37; NA]	13/32 (40,6%)	11,99 [2,89; NA]	1,15 [0,49; 2,71] $p=0,7433$	1,09 [0,66; 1,78] $p=0,7450$	3,50% [-17,20%; 24,20%] $p=0,7410$	0,81 [0,41; 1,61] $p=0,5445$
III	15/41 (36,6%)	44,09 [8,48; NA]	9/23 (39,1%)	20,37 [8,38; NA]	0,90 [0,31; 2,57] $p=0,8413$	0,94 [0,49; 1,79] $p=0,8392$	-2,50% [-27,30%; 22,30%] $p=0,8406$	0,70 [0,30; 1,66] $p=0,4202$
Schmerz erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: $p=0,9257$								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
IgG	33/80 (41,3%)	44,55 [8,41; NA]	17/44 (38,6%)	20,37 [8,61; NA]	1,11 [0,52; 2,37] p=0,7774	1,07 [0,68; 1,68] p=0,7780	2,60% [-15,40%; 20,60%] p=0,7757	0,95 [0,52; 1,74] p=0,8797
nicht-IgG	19/44 (43,2%)	44,09 [11,27; NA]	6/17 (35,3%)	27,43 [8,80; NA]	1,39 [0,44; 4,44] p=0,5775	1,22 [0,59; 2,53] p=0,5868	7,90% [-19,10%; 34,90%] p=0,5673	0,84 [0,33; 2,16] p=0,7218
Schmerz erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,1011								
Hochrisiko	8/28 (28,6%)	NA [21,45; NA]	8/20 (40,0%)	27,43 [3,06; NA]	0,60 [0,18; 2,02] p=0,4126	0,71 [0,32; 1,58] p=0,4065	-11,40% [-38,60%; 15,80%] p=0,4106	0,55 [0,20; 1,51] p=0,2454
Standardrisiko	54/117 (46,2%)	22,80 [11,66; 44,55]	17/54 (31,5%)	44,29 [11,14; NA]	1,87 [0,94; 3,68] p=0,0711	1,47 [0,94; 2,27] p=0,0880	14,70% [-0,70%; 30,00%] p=0,0607	1,27 [0,73; 2,23] p=0,3942
Schmerz erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1790								
ECOG-PS 0	31/50 (62,0%)	8,48 [3,35; 22,60]	8/21 (38,1%)	NA [8,61; NA]	2,65 [0,93; 7,57] p=0,0666	1,63 [0,91; 2,93] p=0,1038	23,90% [-0,80%; 48,70%] p=0,0583	1,61 [0,73; 3,57] p=0,2387
ECOG-PS ≥1	31/96 (32,3%)	NA [27,17; NA]	17/53 (32,1%)	27,43 [11,11; NA]	1,01 [0,49; 2,07] p=0,9785	1,01 [0,62; 1,64] p=0,9784	0,20% [-15,40%; 15,90%] p=0,9784	0,76 [0,41; 1,40] p=0,3824
Schmerz erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,3509								
EMA-Population	29/79 (36,7%)	NA [17,15; NA]	15/43 (34,9%)	27,43 [9,13; NA]	1,08 [0,50; 2,35] p=0,8417	1,05 [0,64; 1,74] p=0,8417	1,80% [-15,90%; 19,60%] p=0,8405	0,83 [0,44; 1,59] p=0,5817
Nicht EMA-Population	33/67 (49,3%)	22,60 [6,37; 44,55]	10/31 (32,3%)	NA [8,80; NA]	2,04 [0,83; 4,98] p=0,1167	1,53 [0,87; 2,69] p=0,1421	17,00% [-3,40%; 37,30%] p=0,1016	1,31 [0,64; 2,69] p=0,4617
Fatigue erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
Fatigue erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	74/146 (50,7%)	17,97 [8,41; 34,86]	34/74 (45,9%)	8,80 [5,55; NA]	1,20 [0,69; 2,11] p=0,5211	1,10 [0,82; 1,48] p=0,5262	4,60% [-9,40%; 18,60%] p=0,5182	0,71 [0,46; 1,09] p=0,1169
Fatigue erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0812								

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
<75 Jahre	61/123 (49,6%)	22,67 [8,54; 34,92]	32/64 (50,0%)	6,24 [3,09; 17,28]	0,98 [0,54; 1,80] p=0,9580	0,99 [0,73; 1,34] p=0,9579	-0,40% [-15,50%; 14,70%] p=0,9579	0,63 [0,41; 0,99] p=0,0460
≥75 Jahre	13/23 (56,5%)	5,68 [2,89; NA]	2/10 (20,0%)	NA [3,06; NA]	5,20 [0,90; 30,08] p=0,0565	2,83 [0,78; 10,27] p=0,1146	36,50% [4,50%; 68,50%] p=0,0254	2,91 [0,64; 13,19] p=0,1651
Fatigue erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4144								
männlich	45/85 (52,9%)	9,13 [5,55; 34,07]	21/46 (45,7%)	11,37 [3,09; NA]	1,34 [0,65; 2,75] p=0,4275	1,16 [0,80; 1,69] p=0,4371	7,30% [-10,60%; 25,20%] p=0,4243	0,91 [0,53; 1,55] p=0,7300
weiblich	29/61 (47,5%)	34,20 [8,61; NA]	13/28 (46,4%)	6,24 [2,89; NA]	1,05 [0,43; 2,56] p=0,9227	1,02 [0,64; 1,65] p=0,9225	1,10% [-21,20%; 23,40%] p=0,9222	0,57 [0,29; 1,14] p=0,1114
Fatigue erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,8522								
≤60 ml/min	44/83 (53,0%)	31,51 [8,31; 34,92]	17/41 (41,5%)	8,80 [3,06; NA]	1,59 [0,75; 3,39] p=0,2281	1,28 [0,84; 1,94] p=0,2473	11,50% [-7,00%; 30,10%] p=0,2214	0,76 [0,42; 1,36] p=0,3565
>60 ml/min	30/63 (47,6%)	17,84 [5,62; NA]	17/33 (51,5%)	5,78 [3,06; NA]	0,86 [0,37; 1,99] p=0,7182	0,92 [0,61; 1,41] p=0,7138	-3,90% [-24,90%; 17,10%] p=0,7167	0,78 [0,42; 1,43] p=0,4195
Fatigue erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,1162								
normal	68/129 (52,7%)	17,08 [8,31; 34,20]	28/64 (43,8%)	11,37 [5,58; NA]	1,43 [0,78; 2,62] p=0,2422	1,21 [0,87; 1,66] p=0,2571	9,00% [-5,90%; 23,90%] p=0,2383	0,86 [0,55; 1,36] p=0,5194
beeinträchtigt	6/17 (35,3%)	NA [5,68; NA]	6/10 (60,0%)	2,89 [2,73; NA]	0,36 [0,07; 1,82] p=0,2209	0,59 [0,26; 1,33] p=0,2040	-24,70% [-62,60%; 13,20%] p=0,2016	0,28 [0,08; 1,04] p=0,0575
Fatigue erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0688								
I	20/37 (54,1%)	15,28 [3,45; NA]	12/19 (63,2%)	3,06 [2,83; 17,28]	0,69 [0,22; 2,13] p=0,5183	0,86 [0,54; 1,35] p=0,5017	-9,10% [-36,10%; 17,90%] p=0,5085	0,47 [0,22; 0,99] p=0,0463

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
II	35/68 (51,5%)	17,08 [5,62; 34,86]	9/32 (28,1%)	NA [5,55; NA]	2,71 [1,10; 6,70] p=0,0290	1,83 [1,00; 3,33] p=0,0484	23,30% [3,80%; 42,90%] p=0,0195	1,48 [0,70; 3,15] p=0,3058
III	19/41 (46,3%)	21,45 [5,68; NA]	13/23 (56,5%)	5,65 [3,09; 11,89]	0,66 [0,24; 1,86] p=0,4381	0,82 [0,50; 1,33] p=0,4239	-10,20% [-35,50%; 15,20%] p=0,4315	0,50 [0,24; 1,04] p=0,0653
Fatigue erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,9062								
IgG	39/80 (48,8%)	17,84 [5,75; NA]	20/44 (45,5%)	11,37 [5,58; NA]	1,14 [0,55; 2,39] p=0,7262	1,07 [0,72; 1,59] p=0,7277	3,30% [-15,00%; 21,60%] p=0,7247	0,85 [0,49; 1,49] p=0,5742
nicht-IgG	23/44 (52,3%)	8,54 [3,45; NA]	6/17 (35,3%)	NA [2,82; NA]	2,01 [0,63; 6,39] p=0,2377	1,48 [0,73; 2,99] p=0,2734	17,00% [-10,10%; 44,10%] p=0,2193	0,92 [0,37; 2,33] p=0,8670
Fatigue erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,7620								
Hochrisiko	11/28 (39,3%)	NA [8,41; NA]	8/20 (40,0%)	11,37 [3,06; NA]	0,97 [0,30; 3,14] p=0,9606	0,98 [0,48; 1,99] p=0,9602	-0,70% [-28,80%; 27,40%] p=0,9602	0,69 [0,27; 1,76] p=0,4415
Standardrisiko	62/117 (53,0%)	17,84 [5,68; 34,20]	26/54 (48,1%)	8,35 [3,06; NA]	1,21 [0,64; 2,31] p=0,5570	1,10 [0,80; 1,52] p=0,5634	4,80% [-11,30%; 20,90%] p=0,5556	0,74 [0,46; 1,19] p=0,2127
Fatigue erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4289								
ECOG-PS 0	33/50 (66,0%)	9,13 [5,68; 32,72]	11/21 (52,4%)	8,80 [3,06; NA]	1,76 [0,63; 4,98] p=0,2841	1,26 [0,80; 1,98] p=0,3181	13,60% [-11,50%; 38,70%] p=0,2871	0,91 [0,45; 1,85] p=0,7906
ECOG-PS ≥1	41/96 (42,7%)	22,67 [8,31; NA]	23/53 (43,4%)	8,35 [3,71; NA]	0,97 [0,49; 1,91] p=0,9355	0,98 [0,67; 1,45] p=0,9352	-0,70% [-17,30%; 15,90%] p=0,9353	0,68 [0,40; 1,16] p=0,1589
Fatigue erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,1641								
EMA-Population	40/79 (50,6%)	17,08 [5,68; 34,92]	17/43 (39,5%)	11,89 [5,58; NA]	1,57 [0,74; 3,33] p=0,2424	1,28 [0,83; 1,97] p=0,2583	11,10% [-7,20%; 29,40%] p=0,2347	1,02 [0,57; 1,84] p=0,9334

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA- Population	34/67 (50,7%)	32,72 [8,41; 44,09]	17/31 (54,8%)	5,65 [2,89; 17,28]	0,85 [0,36; 1,99] p=0,7075	0,93 [0,62; 1,38] p=0,7019	-4,10% [-25,30%; 17,10%] p=0,7054	0,51 [0,28; 0,95] p=0,0343
Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	49/146 (33,6%)	51,19 [33,02; NA]	16/74 (21,6%)	45,96 [21,78; NA]	1,81 [0,94; 3,48] p=0,0740	1,54 [0,94; 2,53] p=0,0846	11,70% [-0,40%; 23,90%] p=0,0581	1,18 [0,65; 2,14] p=0,5880
Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2889								
<75 Jahre	40/123 (32,5%)	51,19 [34,86; NA]	15/64 (23,4%)	45,96 [21,78; NA]	1,57 [0,79; 3,14] p=0,1971	1,39 [0,83; 2,31] p=0,2088	9,10% [-4,20%; 22,40%] p=0,1799	0,96 [0,52; 1,77] p=0,8971
≥75 Jahre	9/23 (39,1%)	32,76 [8,35; NA]	1/10 (10,0%)	NA [11,14; NA]	5,79 [0,62; 53,77] p=0,0994	3,91 [0,57; 26,91] p=0,1655	29,10% [1,90%; 56,40%] p=0,0363	3,58 [0,45; 28,67] p=0,2293
Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0963								
männlich	28/85 (32,9%)	51,19 [22,83; NA]	6/46 (13,0%)	NA [NA; NA]	3,27 [1,24; 8,64] p=0,0135	2,52 [1,13; 5,65] p=0,0242	19,90% [5,90%; 33,80%] p=0,0052	2,21 [0,91; 5,39] p=0,0806
weiblich	21/61 (34,4%)	43,83 [28,12; NA]	10/28 (35,7%)	21,78 [10,38; NA]	0,94 [0,37; 2,41] p=0,9063	0,96 [0,53; 1,77] p=0,9054	-1,30% [-22,70%; 20,10%] p=0,9060	0,61 [0,28; 1,34] p=0,2193
Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,8701								
≤60 ml/min	26/83 (31,3%)	NA [34,86; NA]	8/41 (19,5%)	45,96 [21,78; NA]	1,88 [0,76; 4,63] p=0,1671	1,60 [0,80; 3,23] p=0,1841	11,80% [-3,90%; 27,50%] p=0,1405	1,28 [0,57; 2,87] p=0,5422
>60 ml/min	23/63 (36,5%)	43,83 [23,59; NA]	8/33 (24,2%)	NA [11,14; NA]	1,80 [0,70; 4,63] p=0,2246	1,51 [0,76; 2,99] p=0,2417	12,30% [-6,60%; 31,10%] p=0,2021	0,98 [0,42; 2,29] p=0,9562
Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,5004								
normal	42/129 (32,6%)	51,19 [34,86; NA]	14/64 (21,9%)	45,96 [21,78; NA]	1,72 [0,86; 3,46] p=0,1246	1,49 [0,88; 2,52] p=0,1379	10,70% [-2,30%; 23,60%] p=0,1062	1,04 [0,56; 1,94] p=0,8955

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	7/17 (41,2%)	32,76 [5,88; NA]	2/10 (20,0%)	NA [2,89; NA]	2,80 [0,45; 17,38] p=0,2687	2,06 [0,53; 8,05] p=0,2993	21,20% [-12,90%; 55,30%] p=0,2234	1,90 [0,39; 9,33] p=0,4275
Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2375								
I	12/37 (32,4%)	NA [17,25; NA]	6/19 (31,6%)	45,96 [2,96; NA]	1,04 [0,32; 3,41] p=0,9488	1,03 [0,46; 2,31] p=0,9485	0,90% [-24,90%; 26,60%] p=0,9483	0,96 [0,34; 2,75] p=0,9403
II	24/68 (35,3%)	43,83 [28,12; NA]	3/32 (9,4%)	NA [21,78; NA]	5,27 [1,45; 19,13] p=0,0067	3,77 [1,22; 11,59] p=0,0208	25,90% [10,70%; 41,10%] p=0,0008	2,27 [0,66; 7,84] p=0,1966
III	13/41 (31,7%)	NA [16,39; NA]	7/23 (30,4%)	NA [10,38; NA]	1,06 [0,35; 3,21] p=0,9167	1,04 [0,48; 2,24] p=0,9163	1,30% [-22,30%; 24,90%] p=0,9158	0,86 [0,34; 2,16] p=0,7422
Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,8067								
IgG	29/80 (36,3%)	51,19 [17,12; NA]	11/44 (25,0%)	45,96 [21,78; NA]	1,71 [0,75; 3,88] p=0,2016	1,45 [0,80; 2,61] p=0,2159	11,30% [-5,30%; 27,80%] p=0,1834	1,28 [0,63; 2,60] p=0,4859
nicht-IgG	13/44 (29,5%)	NA [32,76; NA]	3/17 (17,6%)	NA [5,55; NA]	1,96 [0,48; 7,98] p=0,3475	1,67 [0,54; 5,15] p=0,3687	11,90% [-10,70%; 34,50%] p=0,3018	0,91 [0,25; 3,32] p=0,8878
Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,8303								
Hochrisiko	8/28 (28,6%)	NA [21,45; NA]	3/20 (15,0%)	NA [NA; NA]	2,27 [0,52; 9,92] p=0,2751	1,91 [0,58; 6,30] p=0,2911	13,60% [-9,30%; 36,50%] p=0,2456	1,27 [0,32; 5,03] p=0,7341
Standardrisiko	41/117 (35,0%)	43,83 [28,12; NA]	13/54 (24,1%)	45,96 [11,24; NA]	1,70 [0,82; 3,53] p=0,1527	1,46 [0,85; 2,48] p=0,1683	11,00% [-3,30%; 25,30%] p=0,1330	1,08 [0,57; 2,05] p=0,8091
Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3926								
ECOG-PS 0	19/50 (38,0%)	51,19 [27,47; NA]	3/21 (14,3%)	NA [NA; NA]	3,68 [0,95; 14,17] p=0,0502	2,66 [0,88; 8,04] p=0,0829	23,70% [3,60%; 43,80%] p=0,0209	1,83 [0,53; 6,34] p=0,3421

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ECOG-PS \geq 1	30/96 (31,3%)	43,83 [28,12; NA]	13/53 (24,5%)	45,96 [11,24; NA]	1,40 [0,65; 2,99] p=0,3876	1,27 [0,73; 2,23] p=0,3947	6,70% [-8,10%; 21,60%] p=0,3746	0,93 [0,48; 1,81] p=0,8368
Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,7014								
EMA-Population	31/79 (39,2%)	32,76 [17,25; NA]	10/43 (23,3%)	NA [11,14; NA]	2,13 [0,92; 4,93] p=0,0754	1,69 [0,92; 3,10] p=0,0919	16,00% [-0,60%; 32,60%] p=0,0590	1,21 [0,58; 2,52] p=0,6127
Nicht EMA- Population	18/67 (26,9%)	51,19 [NA; NA]	6/31 (19,4%)	45,96 [21,78; NA]	1,53 [0,54; 4,34] p=0,4237	1,39 [0,61; 3,15] p=0,4332	7,50% [-10,00%; 25,00%] p=0,4001	0,98 [0,38; 2,52] p=0,9598
Dyspnoe erste Verschlechterung \geq MCID 10								
Dyspnoe erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	51/146 (34,9%)	NA [33,71; NA]	18/74 (24,3%)	44,29 [21,55; NA]	1,62 [0,87; 3,00] p=0,1218	1,43 [0,89; 2,29] p=0,1399	10,30% [-2,40%; 23,10%] p=0,1118	1,21 [0,69; 2,10] p=0,5015
Dyspnoe erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1417								
<75 Jahre	40/123 (32,5%)	NA [38,01; NA]	17/64 (26,6%)	44,29 [22,14; NA]	1,33 [0,68; 2,61] p=0,4023	1,22 [0,76; 1,98] p=0,4090	6,00% [-7,70%; 19,60%] p=0,3914	0,96 [0,53; 1,71] p=0,8821
\geq 75 Jahre	11/23 (47,8%)	16,13 [5,62; NA]	1/10 (10,0%)	NA [21,55; NA]	8,25 [0,89; 76,12] p=0,0409	4,78 [0,71; 32,23] p=0,1079	37,80% [10,20%; 65,40%] p=0,0073	4,64 [0,59; 36,36] p=0,1436
Dyspnoe erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2595								
männlich	28/85 (32,9%)	NA [33,71; NA]	8/46 (17,4%)	44,29 [22,14; NA]	2,33 [0,96; 5,66] p=0,0580	1,89 [0,94; 3,81] p=0,0733	15,50% [0,70%; 30,40%] p=0,0398	1,50 [0,67; 3,36] p=0,3187
weiblich	23/61 (37,7%)	NA [11,11; NA]	10/28 (35,7%)	21,55 [8,41; NA]	1,09 [0,43; 2,76] p=0,8575	1,06 [0,58; 1,91] p=0,8576	2,00% [-19,50%; 23,50%] p=0,8561	0,86 [0,40; 1,83] p=0,6885
Dyspnoe erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,6155								
\leq 60 ml/min	25/83 (30,1%)	NA [NA; NA]	9/41 (22,0%)	NA [11,83; NA]	1,53 [0,64; 3,68] p=0,3394	1,37 [0,71; 2,67] p=0,3501	8,20% [-7,90%; 24,20%] p=0,3188	1,16 [0,54; 2,52] p=0,7004

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
>60 ml/min	26/63 (41,3%)	33,71 [11,11; NA]	9/33 (27,3%)	44,29 [21,55; NA]	1,87 [0,75; 4,68] p=0,1782	1,51 [0,81; 2,84] p=0,1976	14,00% [-5,50%; 33,50%] p=0,1586	1,22 [0,56; 2,65] p=0,6213
Dyspnoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,7572								
normal	47/129 (36,4%)	NA [27,40; NA]	15/64 (23,4%)	NA [21,55; NA]	1,87 [0,95; 3,70] p=0,0694	1,55 [0,94; 2,56] p=0,0825	13,00% [-0,30%; 26,30%] p=0,0553	1,19 [0,66; 2,15] p=0,5707
beeinträchtigt	4/17 (23,5%)	NA [2,89; NA]	3/10 (30,0%)	44,29 [2,83; NA]	0,72 [0,12; 4,16] p=0,7162	0,78 [0,22; 2,81] p=0,7092	-6,50% [-41,30%; 28,40%] p=0,7158	0,96 [0,21; 4,41] p=0,9589
Dyspnoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0270								
I	10/37 (27,0%)	NA [NA; NA]	6/19 (31,6%)	44,29 [8,35; NA]	0,80 [0,24; 2,69] p=0,7235	0,86 [0,37; 2,00] p=0,7189	-4,60% [-29,90%; 20,80%] p=0,7247	0,65 [0,23; 1,83] p=0,4181
II	30/68 (44,1%)	33,71 [8,38; NA]	4/32 (12,5%)	NA [NA; NA]	5,53 [1,75; 17,48] p=0,0019	3,53 [1,36; 9,17] p=0,0096	31,60% [15,20%; 48,10%] p=0,0002	3,36 [1,17; 9,68] p=0,0249
III	11/41 (26,8%)	NA [22,77; NA]	8/23 (34,8%)	22,14 [10,19; NA]	0,69 [0,23; 2,07] p=0,5074	0,77 [0,36; 1,64] p=0,4998	-8,00% [-31,70%; 15,80%] p=0,5111	0,57 [0,22; 1,47] p=0,2446
Dyspnoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,3658								
IgG	27/80 (33,8%)	NA [22,77; NA]	11/44 (25,0%)	NA [11,17; NA]	1,53 [0,67; 3,49] p=0,3139	1,35 [0,74; 2,45] p=0,3243	8,80% [-7,70%; 25,20%] p=0,2976	1,24 [0,61; 2,53] p=0,5573
nicht-IgG	15/44 (34,1%)	NA [22,60; NA]	2/17 (11,8%)	44,29 [22,14; NA]	3,88 [0,78; 19,25] p=0,0837	2,90 [0,74; 11,35] p=0,1266	22,30% [1,60%; 43,10%] p=0,0350	2,35 [0,53; 10,36] p=0,2587
Dyspnoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,3492								
Hochrisiko	9/28 (32,1%)	NA [8,21; NA]	6/20 (30,0%)	22,14 [5,58; NA]	1,10 [0,32; 3,83] p=0,8758	1,07 [0,45; 2,53] p=0,8749	2,10% [-24,40%; 28,60%] p=0,8741	0,77 [0,26; 2,31] p=0,6458

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Standardrisiko	42/117 (35,9%)	39,20 [27,40; NA]	12/54 (22,2%)	44,29 [NA; NA]	1,96 [0,93; 4,13] p=0,0746	1,61 [0,93; 2,81] p=0,0901	13,70% [-0,40%; 27,80%] p=0,0571	1,35 [0,70; 2,59] p=0,3705
Dyspnoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1578								
ECOG-PS 0	23/50 (46,0%)	22,80 [8,54; NA]	4/21 (19,0%)	NA [11,83; NA]	3,62 [1,07; 12,30] p=0,0340	2,42 [0,95; 6,13] p=0,0636	27,00% [5,20%; 48,70%] p=0,0151	2,25 [0,78; 6,57] p=0,1358
ECOG-PS ≥1	28/96 (29,2%)	NA [34,92; NA]	14/53 (26,4%)	44,29 [21,55; NA]	1,15 [0,54; 2,44] p=0,7217	1,10 [0,64; 1,91] p=0,7225	2,80% [-12,20%; 17,70%] p=0,7183	0,82 [0,42; 1,60] p=0,5640
Dyspnoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,5643								
EMA-Population	29/79 (36,7%)	39,20 [22,77; NA]	10/43 (23,3%)	44,29 [21,55; NA]	1,91 [0,82; 4,45] p=0,1295	1,58 [0,85; 2,92] p=0,1460	13,50% [-3,10%; 30,00%] p=0,1101	1,25 [0,59; 2,61] p=0,5625
Nicht EMA-Population	22/67 (32,8%)	NA [22,80; NA]	8/31 (25,8%)	NA [11,17; NA]	1,41 [0,54; 3,64] p=0,4848	1,27 [0,64; 2,53] p=0,4926	7,00% [-12,00%; 26,10%] p=0,4700	1,07 [0,47; 2,43] p=0,8662
Insomnie erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
Insomnie erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	59/146 (40,4%)	NA [17,35; NA]	29/74 (39,2%)	17,51 [11,11; NA]	1,04 [0,58; 1,86] p=0,8943	1,02 [0,73; 1,44] p=0,8947	0,90% [-12,60%; 14,50%] p=0,8943	0,82 [0,52; 1,30] p=0,4093
Insomnie erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3480								
<75 Jahre	47/123 (38,2%)	NA [18,27; NA]	26/64 (40,6%)	17,51 [10,38; NA]	0,90 [0,49; 1,68] p=0,7489	0,94 [0,65; 1,36] p=0,7468	-2,40% [-17,20%; 12,40%] p=0,7490	0,77 [0,47; 1,26] p=0,3012
≥75 Jahre	12/23 (52,2%)	8,41 [2,92; NA]	3/10 (30,0%)	NA [2,83; NA]	2,54 [0,52; 12,37] p=0,2470	1,74 [0,62; 4,84] p=0,2897	22,20% [-12,80%; 57,20%] p=0,2140	1,57 [0,43; 5,66] p=0,4935
Insomnie erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7456								
männlich	31/85 (36,5%)	NA [17,54; NA]	16/46 (34,8%)	21,82 [16,43; NA]	1,08 [0,51; 2,28] p=0,8481	1,05 [0,65; 1,70] p=0,8482	1,70% [-15,50%; 18,80%] p=0,8470	0,89 [0,48; 1,65] p=0,7110

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
weiblich	28/61 (45,9%)	22,60 [8,41; NA]	13/28 (46,4%)	10,38 [5,49; NA]	0,98 [0,40; 2,40] p=0,9633	0,99 [0,61; 1,60] p=0,9630	-0,50% [-22,80%; 21,80%] p=0,9631	0,80 [0,41; 1,58] p=0,5264
Insomnie erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,4565								
≤60 ml/min	32/83 (38,6%)	NA [11,11; NA]	12/41 (29,3%)	NA [11,11; NA]	1,52 [0,68; 3,39] p=0,3113	1,32 [0,76; 2,28] p=0,3242	9,30% [-8,10%; 26,70%] p=0,2962	1,15 [0,59; 2,26] p=0,6784
>60 ml/min	27/63 (42,9%)	22,60 [11,07; NA]	17/33 (51,5%)	16,43 [5,65; 22,14]	0,71 [0,30; 1,64] p=0,4212	0,83 [0,54; 1,29] p=0,4091	-8,70% [-29,60%; 12,30%] p=0,4186	0,69 [0,37; 1,28] p=0,2344
Insomnie erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,5859								
normal	53/129 (41,1%)	NA [17,35; NA]	26/64 (40,6%)	17,51 [10,38; NA]	1,02 [0,55; 1,88] p=0,9513	1,01 [0,70; 1,45] p=0,9512	0,50% [-14,30%; 15,20%] p=0,9512	0,81 [0,50; 1,31] p=0,3990
beeinträchtigt	6/17 (35,3%)	NA [3,12; NA]	3/10 (30,0%)	NA [2,83; NA]	1,27 [0,24; 6,82] p=0,7821	1,18 [0,37; 3,70] p=0,7808	5,30% [-31,10%; 41,70%] p=0,7754	1,33 [0,32; 5,58] p=0,7000
Insomnie erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0379								
I	11/37 (29,7%)	NA [NA; NA]	6/19 (31,6%)	NA [5,78; NA]	0,92 [0,28; 3,03] p=0,8877	0,94 [0,41; 2,15] p=0,8862	-1,80% [-27,40%; 23,70%] p=0,8873	0,86 [0,31; 2,35] p=0,7675
II	29/68 (42,6%)	28,45 [8,94; NA]	6/32 (18,8%)	NA [17,25; NA]	3,22 [1,17; 8,84] p=0,0200	2,27 [1,05; 4,92] p=0,0370	23,90% [6,00%; 41,80%] p=0,0089	1,91 [0,78; 4,68] p=0,1579
III	19/41 (46,3%)	11,17 [5,65; NA]	17/23 (73,9%)	5,65 [3,09; 16,23]	0,30 [0,10; 0,93] p=0,0343	0,63 [0,42; 0,94] p=0,0253	-27,60% [-51,10%; -4,00%] p=0,0218	0,44 [0,22; 0,88] p=0,0193
Insomnie erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,1684								
IgG	29/80 (36,3%)	NA [17,54; NA]	20/44 (45,5%)	16,43 [5,78; 21,81]	0,68 [0,32; 1,44] p=0,3178	0,80 [0,52; 1,23] p=0,3079	-9,20% [-27,30%; 8,90%] p=0,3188	0,69 [0,38; 1,23] p=0,2092

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
nicht-IgG	20/44 (45,5%)	31,51 [8,41; NA]	4/17 (23,5%)	NA [8,34; NA]	2,71 [0,76; 9,62] p=0,1191	1,93 [0,77; 4,83] p=0,1589	21,90% [-3,00%; 46,90%] p=0,0851	1,61 [0,55; 4,76] p=0,3868
Insomnie erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,1554								
Hochrisiko	10/28 (35,7%)	NA [8,41; NA]	10/20 (50,0%)	17,25 [3,06; NA]	0,56 [0,17; 1,79] p=0,3274	0,71 [0,37; 1,39] p=0,3196	-14,30% [-42,50%; 13,90%] p=0,3207	0,43 [0,17; 1,09] p=0,0745
Standardrisiko	48/117 (41,0%)	NA [11,27; NA]	19/54 (35,2%)	NA [11,11; NA]	1,28 [0,66; 2,50] p=0,4684	1,17 [0,76; 1,78] p=0,4759	5,80% [-9,70%; 21,40%] p=0,4615	1,06 [0,62; 1,82] p=0,8293
Insomnie erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1580								
ECOG-PS 0	23/50 (46,0%)	31,51 [8,74; NA]	6/21 (28,6%)	NA [8,35; NA]	2,13 [0,71; 6,38] p=0,1758	1,61 [0,77; 3,37] p=0,2071	17,40% [-6,30%; 41,20%] p=0,1504	1,53 [0,62; 3,79] p=0,3612
ECOG-PS ≥1	36/96 (37,5%)	NA [11,14; NA]	23/53 (43,4%)	16,43 [5,65; NA]	0,78 [0,40; 1,55] p=0,4826	0,86 [0,58; 1,29] p=0,4760	-5,90% [-22,40%; 10,60%] p=0,4833	0,70 [0,41; 1,20] p=0,1944
Insomnie erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,8006								
EMA-Population	33/79 (41,8%)	28,45 [5,78; NA]	18/43 (41,9%)	17,25 [10,19; NA]	1,00 [0,47; 2,12] p=0,9925	1,00 [0,64; 1,55] p=0,9925	-0,10% [-18,40%; 18,20%] p=0,9925	0,95 [0,53; 1,71] p=0,8600
Nicht EMA- Population	26/67 (38,8%)	NA [17,35; NA]	11/31 (35,5%)	21,82 [5,58; NA]	1,15 [0,48; 2,79] p=0,7536	1,09 [0,62; 1,92] p=0,7549	3,30% [-17,20%; 23,80%] p=0,7507	0,82 [0,40; 1,68] p=0,5888
Appetitlosigkeit erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
Appetitlosigkeit erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	51/146 (34,9%)	49,54 [33,02; NA]	23/74 (31,1%)	NA [11,11; NA]	1,21 [0,66; 2,21] p=0,5435	1,13 [0,76; 1,70] p=0,5447	4,10% [-8,90%; 17,10%] p=0,5347	0,84 [0,51; 1,39] p=0,4881
Appetitlosigkeit erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9410								
<75 Jahre	46/123 (37,4%)	NA [22,60; NA]	21/64 (32,8%)	NA [11,11; NA]	1,22 [0,65; 2,31] p=0,5360	1,14 [0,75; 1,73] p=0,5401	4,60% [-9,70%; 18,90%] p=0,5306	0,88 [0,52; 1,49] p=0,6357

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥75 Jahre	5/23 (21,7%)	49,54 [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [2,86; NA]	1,11 [0,18; 6,99] p=0,9119	1,09 [0,25; 4,69] p=0,9110	1,70% [-28,20%; 31,70%] p=0,9095	0,78 [0,14; 4,28] p=0,7787
Appetitlosigkeit erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8684								
männlich	24/85 (28,2%)	NA [49,54; NA]	11/46 (23,9%)	NA [22,14; NA]	1,25 [0,55; 2,86] p=0,5950	1,18 [0,64; 2,19] p=0,5976	4,30% [-11,30%; 19,90%] p=0,5872	0,94 [0,46; 1,96] p=0,8786
weiblich	27/61 (44,3%)	33,02 [8,94; NA]	12/28 (42,9%)	11,11 [6,24; NA]	1,06 [0,43; 2,61] p=0,9018	1,03 [0,62; 1,72] p=0,9017	1,40% [-20,80%; 23,60%] p=0,9011	0,80 [0,40; 1,59] p=0,5190
Appetitlosigkeit erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,6595								
≤60 ml/min	32/83 (38,6%)	49,54 [17,31; NA]	13/41 (31,7%)	NA [9,17; NA]	1,35 [0,61; 2,98] p=0,4575	1,22 [0,72; 2,06] p=0,4654	6,80% [-10,80%; 24,50%] p=0,4478	0,94 [0,49; 1,82] p=0,8652
>60 ml/min	19/63 (30,2%)	NA [33,02; NA]	10/33 (30,3%)	NA [10,19; NA]	0,99 [0,40; 2,48] p=0,9884	0,99 [0,53; 1,89] p=0,9883	-0,10% [-19,50%; 19,20%] p=0,9883	0,71 [0,32; 1,58] p=0,4057
Appetitlosigkeit erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,5435								
normal	46/129 (35,7%)	49,54 [33,02; NA]	19/64 (29,7%)	NA [11,11; NA]	1,31 [0,69; 2,50] p=0,4098	1,20 [0,77; 1,87] p=0,4170	6,00% [-7,90%; 19,90%] p=0,4003	0,91 [0,53; 1,58] p=0,7465
beeinträchtigt	5/17 (29,4%)	NA [5,78; NA]	4/10 (40,0%)	NA [2,83; NA]	0,63 [0,12; 3,22] p=0,5802	0,73 [0,26; 2,12] p=0,5688	-10,60% [-47,90%; 26,70%] p=0,5779	0,57 [0,14; 2,22] p=0,4162
Appetitlosigkeit erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4122								
I	13/37 (35,1%)	NA [17,31; NA]	6/19 (31,6%)	NA [2,96; NA]	1,17 [0,36; 3,82] p=0,7920	1,11 [0,50; 2,46] p=0,7921	3,60% [-22,40%; 29,50%] p=0,7882	0,78 [0,29; 2,08] p=0,6173
II	25/68 (36,8%)	49,54 [22,60; NA]	7/32 (21,9%)	NA [14,78; NA]	2,08 [0,79; 5,49] p=0,1385	1,68 [0,81; 3,47] p=0,1605	14,90% [-3,50%; 33,20%] p=0,1116	1,23 [0,52; 2,93] p=0,6338

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
III	13/41 (31,7%)	NA [8,21; NA]	10/23 (43,5%)	22,14 [3,71; NA]	0,60 [0,21; 1,73] p=0,3502	0,73 [0,38; 1,39] p=0,3390	-11,80% [-36,50%; 13,00%] p=0,3516	0,63 [0,28; 1,46] p=0,2822
Appetitlosigkeit erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7279								
IgG	29/80 (36,3%)	49,54 [8,94; NA]	15/44 (34,1%)	NA [9,17; NA]	1,10 [0,51; 2,38] p=0,8108	1,06 [0,64; 1,76] p=0,8110	2,20% [-15,40%; 19,70%] p=0,8092	0,97 [0,51; 1,83] p=0,9184
nicht-IgG	12/44 (27,3%)	NA [33,02; NA]	4/17 (23,5%)	NA [2,89; NA]	1,22 [0,33; 4,48] p=0,7676	1,16 [0,43; 3,10] p=0,7686	3,70% [-20,30%; 27,80%] p=0,7606	0,59 [0,19; 1,90] p=0,3791
Appetitlosigkeit erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,4192								
Hochrisiko	11/28 (39,3%)	NA [8,41; NA]	8/20 (40,0%)	22,14 [3,09; NA]	0,97 [0,30; 3,14] p=0,9606	0,98 [0,48; 1,99] p=0,9602	-0,70% [-28,80%; 27,40%] p=0,9602	0,54 [0,21; 1,43] p=0,2173
Standardrisiko	39/117 (33,3%)	49,54 [33,68; NA]	15/54 (27,8%)	NA [11,11; NA]	1,30 [0,64; 2,64] p=0,4688	1,20 [0,73; 1,98] p=0,4753	5,60% [-9,10%; 20,20%] p=0,4584	0,98 [0,54; 1,80] p=0,9570
Appetitlosigkeit erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9331								
ECOG-PS 0	17/50 (34,0%)	NA [33,02; NA]	6/21 (28,6%)	NA [11,11; NA]	1,29 [0,42; 3,92] p=0,6578	1,19 [0,55; 2,59] p=0,6615	5,40% [-17,90%; 28,80%] p=0,6488	0,76 [0,29; 2,00] p=0,5768
ECOG-PS ≥1	34/96 (35,4%)	49,54 [17,31; NA]	17/53 (32,1%)	NA [9,17; NA]	1,16 [0,57; 2,37] p=0,6817	1,10 [0,69; 1,78] p=0,6832	3,30% [-12,50%; 19,10%] p=0,6784	0,92 [0,51; 1,67] p=0,7912
Appetitlosigkeit erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,1822								
EMA-Population	30/79 (38,0%)	49,54 [8,94; NA]	12/43 (27,9%)	NA [10,19; NA]	1,58 [0,71; 3,54] p=0,2655	1,36 [0,78; 2,38] p=0,2784	10,10% [-7,10%; 27,20%] p=0,2500	1,19 [0,60; 2,37] p=0,6158
Nicht EMA-Population	21/67 (31,3%)	NA [33,02; NA]	11/31 (35,5%)	NA [9,17; NA]	0,83 [0,34; 2,04] p=0,6859	0,88 [0,49; 1,60] p=0,6814	-4,10% [-24,30%; 16,00%] p=0,6875	0,58 [0,28; 1,23] p=0,1540
Obstipation erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
Obstipation erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Gesamt	48/146 (32,9%)	NA [32,89; NA]	21/74 (28,4%)	24,02 [22,05; NA]	1,24 [0,67; 2,28] p=0,4945	1,16 [0,75; 1,79] p=0,4999	4,60% [-8,30%; 17,40%] p=0,4879	0,85 [0,50; 1,45] p=0,5475
Obstipation erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1146								
<75 Jahre	38/123 (30,9%)	NA [34,07; NA]	20/64 (31,3%)	24,02 [14,78; NA]	0,98 [0,51; 1,89] p=0,9603	0,99 [0,63; 1,55] p=0,9602	-0,40% [-14,30%; 13,60%] p=0,9602	0,71 [0,41; 1,24] p=0,2279
≥75 Jahre	10/23 (43,5%)	24,44 [5,62; NA]	1/10 (10,0%)	NA [3,06; NA]	6,92 [0,75; 64,02] p=0,0649	4,35 [0,64; 29,56] p=0,1329	33,50% [6,00%; 61,00%] p=0,0170	3,80 [0,48; 30,02] p=0,2055
Obstipation erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8208								
männlich	27/85 (31,8%)	NA [32,89; NA]	12/46 (26,1%)	NA [14,78; NA]	1,32 [0,59; 2,94] p=0,4992	1,22 [0,68; 2,17] p=0,5040	5,70% [-10,40%; 21,80%] p=0,4892	0,99 [0,49; 1,97] p=0,9712
weiblich	21/61 (34,4%)	NA [21,45; NA]	9/28 (32,1%)	24,02 [10,38; NA]	1,11 [0,43; 2,87] p=0,8333	1,07 [0,56; 2,03] p=0,8335	2,30% [-18,70%; 23,30%] p=0,8313	0,71 [0,32; 1,59] p=0,4038
Obstipation erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,5937								
≤60 ml/min	26/83 (31,3%)	NA [34,07; NA]	12/41 (29,3%)	23,79 [14,78; NA]	1,10 [0,49; 2,50] p=0,8159	1,07 [0,60; 1,90] p=0,8162	2,10% [-15,10%; 19,20%] p=0,8140	0,75 [0,37; 1,52] p=0,4203
>60 ml/min	22/63 (34,9%)	NA [16,43; NA]	9/33 (27,3%)	NA [6,04; NA]	1,43 [0,57; 3,61] p=0,4489	1,28 [0,67; 2,46] p=0,4569	7,60% [-11,60%; 26,90%] p=0,4355	1,04 [0,48; 2,29] p=0,9130
Obstipation erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,6966								
normal	43/129 (33,3%)	NA [32,89; NA]	17/64 (26,6%)	NA [23,79; NA]	1,38 [0,71; 2,69] p=0,3399	1,25 [0,78; 2,02] p=0,3487	6,80% [-6,80%; 20,30%] p=0,3269	0,95 [0,54; 1,70] p=0,8757
beeinträchtigt	5/17 (29,4%)	32,76 [15,90; NA]	4/10 (40,0%)	22,05 [5,58; NA]	0,63 [0,12; 3,22] p=0,5802	0,73 [0,26; 2,12] p=0,5688	-10,60% [-47,90%; 26,70%] p=0,5779	0,55 [0,14; 2,10] p=0,3816
Obstipation erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3796								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
I	13/37 (35,1%)	NA [11,30; NA]	8/19 (42,1%)	22,05 [5,78; NA]	0,74 [0,24; 2,31] p=0,6132	0,83 [0,42; 1,66] p=0,6048	-7,00% [-34,00%; 20,00%] p=0,6130	0,68 [0,28; 1,64] p=0,3872
II	24/68 (35,3%)	NA [17,35; NA]	6/32 (18,8%)	23,79 [14,78; NA]	2,36 [0,85; 6,54] p=0,0938	1,88 [0,85; 4,15] p=0,1165	16,50% [-1,10%; 34,20%] p=0,0663	1,34 [0,53; 3,38] p=0,5413
III	11/41 (26,8%)	NA [28,95; NA]	7/23 (30,4%)	NA [6,04; NA]	0,84 [0,27; 2,58] p=0,7601	0,88 [0,40; 1,96] p=0,7569	-3,60% [-26,80%; 19,60%] p=0,7605	0,63 [0,24; 1,68] p=0,3596
Obstipation erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,2723								
IgG	25/80 (31,3%)	NA [28,94; NA]	13/44 (29,5%)	NA [11,37; NA]	1,08 [0,49; 2,42] p=0,8445	1,06 [0,60; 1,85] p=0,8444	1,70% [-15,20%; 18,60%] p=0,8431	0,87 [0,43; 1,73] p=0,6846
nicht-IgG	15/44 (34,1%)	NA [17,35; NA]	2/17 (11,8%)	2NA [23,79; NA]	3,88 [0,78; 19,25] p=0,0837	2,90 [0,74; 11,35] p=0,1266	22,30% [1,60%; 43,10%] p=0,0350	2,07 [0,47; 9,14] p=0,3345
Obstipation erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,4106								
Hochrisiko	6/28 (21,4%)	NA [32,76; NA]	5/20 (25,0%)	22,05 [11,37; NA]	0,82 [0,21; 3,18] p=0,7740	0,86 [0,30; 2,42] p=0,7712	-3,60% [-27,90%; 20,70%] p=0,7734	0,46 [0,13; 1,64] p=0,2298
Standardrisiko	41/117 (35,0%)	NA [22,60; NA]	16/54 (29,6%)	24,02 [14,78; NA]	1,28 [0,64; 2,57] p=0,4865	1,18 [0,73; 1,91] p=0,4927	5,40% [-9,50%; 20,30%] p=0,4775	0,96 [0,53; 1,73] p=0,8950
Obstipation erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5559								
ECOG-PS 0	21/50 (42,0%)	NA [11,24; NA]	9/21 (42,9%)	14,78 [5,78; NA]	0,97 [0,34; 2,71] p=0,9472	0,98 [0,54; 1,77] p=0,9466	-0,90% [-26,10%; 24,30%] p=0,9469	0,74 [0,34; 1,64] p=0,4608
ECOG-PS ≥1	27/96 (28,1%)	NA [32,89; NA]	12/53 (22,6%)	NA [22,05; NA]	1,34 [0,61; 2,92] p=0,4675	1,24 [0,69; 2,24] p=0,4724	5,50% [-8,90%; 19,90%] p=0,4560	0,93 [0,46; 1,88] p=0,8375
Obstipation erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,1136								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EMA-Population	29/79 (36,7%)	32,89 [16,13; NA]	10/43 (23,3%)	NA [NA; NA]	1,91 [0,82; 4,45] p=0,1295	1,58 [0,85; 2,92] p=0,1460	13,50% [-3,10%; 30,00%] p=0,1101	1,31 [0,63; 2,72] p=0,4727
Nicht EMA- Population	19/67 (28,4%)	NA [NA; NA]	11/31 (35,5%)	23,79 [11,37; NA]	0,72 [0,29; 1,78] p=0,4789	0,80 [0,43; 1,47] p=0,4702	-7,10% [-27,10%; 12,90%] p=0,4851	0,55 [0,25; 1,17] p=0,1196
Diarrhoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
Diarrhoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	47/146 (32,2%)	NA [33,68; NA]	15/74 (20,3%)	NA [22,05; NA]	1,95 [0,99; 3,82] p=0,0530	1,63 [0,98; 2,71] p=0,0612	12,60% [0,80%; 24,30%] p=0,0369	1,07 [0,58; 1,97] p=0,8272
Diarrhoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4983								
<75 Jahre	41/123 (33,3%)	NA [32,76; NA]	13/64 (20,3%)	NA [22,05; NA]	1,96 [0,96; 4,01] p=0,0630	1,64 [0,95; 2,83] p=0,0753	13,00% [0,10%; 25,90%] p=0,0480	1,23 [0,65; 2,33] p=0,5221
≥75 Jahre	6/23 (26,1%)	33,71 [28,09; NA]	2/10 (20,0%)	NA [2,86; NA]	1,41 [0,23; 8,61] p=0,7119	1,30 [0,32; 5,38] p=0,7134	6,10% [-24,50%; 36,70%] p=0,6967	0,37 [0,05; 2,71] p=0,3304
Diarrhoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0815								
männlich	34/85 (40,0%)	33,68 [22,47; NA]	8/46 (17,4%)	NA [23,79; NA]	3,17 [1,32; 7,61] p=0,0084	2,30 [1,16; 4,55] p=0,0166	22,60% [7,50%; 37,70%] p=0,0034	1,68 [0,76; 3,70] p=0,1983
weiblich	13/61 (21,3%)	NA [38,60; NA]	7/28 (25,0%)	NA [21,78; NA]	0,81 [0,28; 2,33] p=0,7003	0,85 [0,38; 1,90] p=0,6967	-3,70% [-22,70%; 15,40%] p=0,7043	0,53 [0,20; 1,36] p=0,1852
Diarrhoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,9833								
≤60 ml/min	27/83 (32,5%)	NA [38,60; NA]	8/41 (19,5%)	23,79 [21,78; NA]	1,99 [0,81; 4,88] p=0,1313	1,67 [0,83; 3,34] p=0,1492	13,00% [-2,80%; 28,80%] p=0,1057	1,26 [0,57; 2,82] p=0,5671
>60 ml/min	20/63 (31,7%)	33,71 [28,09; NA]	7/33 (21,2%)	NA [NA; NA]	1,73 [0,64; 4,64] p=0,2781	1,50 [0,71; 3,17] p=0,2924	10,50% [-7,50%; 28,60%] p=0,2533	0,86 [0,35; 2,13] p=0,7477
Diarrhoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,2345								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
normal	40/129 (31,0%)	NA [33,71; NA]	13/64 (20,3%)	NA [21,78; NA]	1,76 [0,86; 3,60] p=0,1180	1,53 [0,88; 2,64] p=0,1312	10,70% [-2,00%; 23,40%] p=0,0984	0,97 [0,51; 1,85] p=0,9218
beeinträchtigt	7/17 (41,2%)	32,76 [3,12; NA]	2/10 (20,0%)	NA [11,11; NA]	2,80 [0,45; 17,38] p=0,2687	2,06 [0,53; 8,05] p=0,2993	21,20% [-12,90%; 55,30%] p=0,2234	2,33 [0,48; 11,35] p=0,2970
Diarrhoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8233								
I	12/37 (32,4%)	NA [32,95; NA]	3/19 (15,8%)	NA [22,05; NA]	2,56 [0,62; 10,51] p=0,1870	2,05 [0,66; 6,41] p=0,2150	16,60% [-5,60%; 38,90%] p=0,1431	1,65 [0,46; 5,89] p=0,4390
II	22/68 (32,4%)	NA [32,76; NA]	6/32 (18,8%)	23,79 [21,78; NA]	2,07 [0,74; 5,76] p=0,1597	1,73 [0,78; 3,84] p=0,1808	13,60% [-3,90%; 31,10%] p=0,1278	0,92 [0,35; 2,42] p=0,8636
III	13/41 (31,7%)	38,83 [22,87; NA]	6/23 (26,1%)	NA [10,19; NA]	1,31 [0,42; 4,11] p=0,6394	1,22 [0,53; 2,76] p=0,6416	5,60% [-17,30%; 28,50%] p=0,6307	0,87 [0,32; 2,38] p=0,7917
Diarrhoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,3689								
IgG	23/80 (28,8%)	NA [32,95; NA]	10/44 (22,7%)	NA [21,78; NA]	1,37 [0,58; 3,23] p= 0,4696	1,26 [0,66; 2,41] p= 0,4749	6,0% [-9,80%; 21,9%] p=0,4568	0,95 [0,44; 2,05] 0,8935
nicht-IgG	15/44 (34,1%)	NA [22,87; NA]	2/17 (11,8%)	NA [23,79; NA]	3,88 [0,78; 19,25] p= 0,0837	2,90 [0,74; 11,35] p= 0,1266	22,30% [1,60%; 43,10%] p=0,0350	1,87 [0,42; 8,24] 0,4100
Diarrhoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,0819								
Hochrisiko	5/28 (17,9%)	NA [38,83; NA]	5/20 (25,0%)	22,05 [11,11; NA]	0,65 [0,16; 2,64] p=0,5522	0,71 [0,24; 2,14] p=0,5484	-7,10% [-30,80%; 16,60%] p=0,5546	0,25 [0,06; 1,12] p=0,0706
Standardrisiko	41/117 (35,0%)	38,60 [32,76; NA]	10/54 (18,5%)	NA [21,78; NA]	2,37 [1,08; 5,20] p=0,0286	1,89 [1,03; 3,49] p=0,0409	16,50% [3,00%; 30,00%] p=0,0164	1,41 [0,70; 2,85] p=0,3390
Diarrhoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9323								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ECOG-PS 0	16/50 (32,0%)	NA [28,09; NA]	4/21 (19,0%)	23,79 [23,79; NA]	2,00 [0,58; 6,92] p=0,2716	1,68 [0,64; 4,43] p=0,2945	13,00% [-8,20%; 34,10%] p=0,2310	0,99 [0,32; 3,12] p=0,9883
ECOG-PS ≥1	31/96 (32,3%)	38,83 [32,76; NA]	11/53 (20,8%)	NA [21,78; NA]	1,82 [0,83; 4,01] p=0,1353	1,56 [0,85; 2,84] p=0,1491	11,50% [-2,80%; 25,90%] p=0,1158	1,16 [0,58; 2,35] p=0,6712
Diarrhoe erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,9740								
EMA-Population	26/79 (32,9%)	33,71 [32,76; NA]	9/43 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,85 [0,78; 4,43] p=0,1639	1,57 [0,81; 3,04] p=0,1794	12,00% [-4,00%; 28,00%] p=0,1416	1,15 [0,53; 2,52] p=0,7258
Nicht EMA-Population	21/67 (31,3%)	NA [27,20; NA]	6/31 (19,4%)	NA [21,78; NA]	1,90 [0,68; 5,33] p=0,2191	1,62 [0,73; 3,61] p=0,2383	12,00% [-5,80%; 29,80%] p=0,1868	1,15 [0,46; 2,89] p=0,7697
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	56/146 (38,4%)	43,80 [27,17; NA]	20/74 (27,0%)	27,43 [21,78; NA]	1,65 [0,90; 3,05] p=0,1053	1,40 [0,92; 2,13] p=0,1154	11,00% [-1,90%; 23,90%] p=0,0939	0,95 [0,56; 1,63] p=0,8586
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5809								
<75 Jahre	48/123 (39,0%)	43,80 [27,17; NA]	17/64 (26,6%)	27,43 [21,78; NA]	1,77 [0,91; 3,43] p=0,0904	1,47 [0,92; 2,33] p=0,1037	12,50% [-1,40%; 26,30%] p=0,0775	1,06 [0,60; 1,88] p=0,8314
≥75 Jahre	8/23 (34,8%)	NA [10,41; NA]	3/10 (30,0%)	NA [2,83; NA]	1,24 [0,25; 6,17] p=0,7920	1,16 [0,39; 3,48] p=0,7921	4,80% [-29,60%; 39,20%] p=0,7854	0,77 [0,20; 2,99] p=0,7089
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6686								
männlich	30/85 (35,3%)	44,09 [26,74; NA]	10/46 (21,7%)	NA [27,43; NA]	1,96 [0,86; 4,50] p=0,1092	1,62 [0,87; 3,02] p=0,1251	13,60% [-2,10%; 29,20%] p=0,0898	1,16 [0,56; 2,40] p=0,7003
weiblich	26/61 (42,6%)	34,20 [17,02; NA]	10/28 (35,7%)	25,99 [9,17; NA]	1,34 [0,53; 3,37] p=0,5398	1,19 [0,67; 2,12] p=0,5473	6,90% [-14,70%; 28,60%] p=0,5318	0,86 [0,41; 1,81] p=0,6887
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,7885								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≤60 ml/min	33/83 (39,8%)	44,09 [21,82; NA]	11/41 (26,8%)	25,99 [11,99; NA]	1,80 [0,79; 4,08] p=0,1586	1,48 [0,84; 2,62] p=0,1767	12,90% [-4,20%; 30,10%] p=0,1399	1,14 [0,57; 2,28] p=0,7152
>60 ml/min	23/63 (36,5%)	43,80 [22,60; NA]	9/33 (27,3%)	27,43 [10,19; NA]	1,53 [0,61; 3,85] p=0,3644	1,34 [0,70; 2,55] p=0,3757	9,20% [-10,10%; 28,50%] p=0,3481	0,88 [0,40; 1,96] p=0,7604
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,9810								
normal	52/129 (40,3%)	43,80 [26,74; NA]	20/64 (31,3%)	25,99 [11,99; NA]	1,49 [0,79; 2,80] p=0,2217	1,29 [0,85; 1,96] p=0,2345	9,10% [-5,10%; 23,20%] p=0,2099	0,86 [0,51; 1,47] p=0,5879
beeinträchtigt	4/17 (23,5%)	NA [11,60; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	23,50% [3,40%; 43,70%] p=0,0222	NA [NA; NA] NA
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2655								
I	15/37 (40,5%)	NA [15,28; NA]	3/19 (15,8%)	NA [25,99; NA]	3,64 [0,90; 14,70] p=0,0628	2,57 [0,85; 7,79] p=0,0957	24,80% [2,00%; 47,50%] p=0,0332	2,16 [0,62; 7,51] p=0,2266
II	24/68 (35,3%)	43,80 [28,45; NA]	8/32 (25,0%)	NA [11,99; NA]	1,64 [0,64; 4,20] p=0,3057	1,41 [0,71; 2,79] p=0,3209	10,30% [-8,50%; 29,10%] p=0,2836	0,96 [0,41; 2,23] p=0,9182
III	17/41 (41,5%)	32,76 [17,02; NA]	9/23 (39,1%)	27,43 [3,71; NA]	1,10 [0,39; 3,13] p=0,8564	1,06 [0,57; 1,98] p=0,8562	2,30% [-22,70%; 27,30%] p=0,8549	0,62 [0,27; 1,44] p=0,2644
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,1176								
IgG	34/80 (42,5%)	38,54 [11,41; NA]	12/44 (27,3%)	25,99 [21,78; NA]	1,97 [0,89; 4,38] p=0,0944	1,56 [0,90; 2,69] p=0,1111	15,20% [-1,80%; 32,30%] p=0,0799	1,38 [0,71; 2,70] p=0,3437
nicht-IgG	13/44 (29,5%)	44,10 [32,76; NA]	6/17 (35,3%)	27,43 [2,86; NA]	0,77 [0,23; 2,52] p=0,6664	0,84 [0,38; 1,84] p=0,6587	-5,70% [-32,20%; 20,70%] p=0,6697	0,49 [0,18; 1,32] p=0,1590
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,2830								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Hochrisiko	11/28 (39,3%)	NA [11,20; NA]	3/20 (15,0%)	27,43 [NA; NA]	3,67 [0,87; 15,52] p=0,0709	2,62 [0,84; 8,19] p=0,0980	24,30% [0,40%; 48,20%] p=0,0466	1,84 [0,49; 6,88] p=0,3632
Standardrisiko	45/117 (38,5%)	43,80 [27,17; NA]	17/54 (31,5%)	25,99 [11,99; NA]	1,36 [0,69; 2,70] p=0,3789	1,22 [0,78; 1,93] p=0,3887	7,00% [-8,20%; 22,20%] p=0,3682	0,89 [0,50; 1,57] p=0,6761
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1807								
ECOG-PS 0	24/50 (48,0%)	38,54 [17,02; NA]	4/21 (19,0%)	25,99 [NA; NA]	3,92 [1,16; 13,32] p=0,0237	2,52 [1,00; 6,37] p=0,0509	29,00% [7,20%; 50,70%] p=0,0091	1,70 [0,57; 5,04] p=0,3405
ECOG-PS \geq 1	32/96 (33,3%)	NA [27,17; NA]	16/53 (30,2%)	27,43 [10,38; NA]	1,16 [0,56; 2,38] p=0,6951	1,10 [0,67; 1,82] p=0,6963	3,10% [-12,40%; 18,70%] p=0,6918	0,81 [0,44; 1,49] p=0,4962
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,4000								
EMA-Population	27/79 (34,2%)	NA [22,57; NA]	13/43 (30,2%)	27,43 [10,38; NA]	1,20 [0,54; 2,67] p=0,6588	1,13 [0,65; 1,96] p=0,6607	3,90% [-13,30%; 21,20%] p=0,6541	0,84 [0,43; 1,66] p=0,6195
Nicht EMA-Population	29/67 (43,3%)	38,54 [22,60; NA]	7/31 (22,6%)	NA [21,78; NA]	2,62 [0,99; 6,91] p=0,0492	1,92 [0,94; 3,89] p=0,0713	20,70% [1,80%; 39,60%] p=0,0318	1,31 [0,56; 3,04] p=0,5332

Gesundheitsbezogener Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen – RCTTabelle 4-246 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen Verbesserung*, Studie OCTANS

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung \geq MCID 10								
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Gesamt								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Gesamt	91/146 (62,3%)	5,65 [5,55; 8,41]	37/74 (50,0%)	8,35 [3,06; 17,28]	1,65 [0,94; 2,90] p=0,0856	1,25 [0,96; 1,62] p=0,1002	12,30% [-1,60%; 26,10%] p=0,0833	1,07 [0,72; 1,58] p=0,7485
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9502								
<75 Jahre	76/123 (61,8%)	5,65 [5,49; 8,44]	32/64 (50,0%)	8,44 [2,89; 21,82]	1,62 [0,88; 2,98] p=0,1225	1,24 [0,93; 1,64] p=0,1407	11,80% [-3,20%; 26,70%] p=0,1225	1,04 [0,68; 1,59] p=0,8463
≥75 Jahre	15/23 (65,2%)	5,68 [2,89; 8,54]	5/10 (50,0%)	3,06 [2,83; NA]	1,88 [0,41; 8,47] p=0,4181	1,30 [0,66; 2,60] p=0,4490	15,20% [-21,40%; 51,80%] p=0,4151	1,06 [0,38; 3,02] p=0,9055
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6811								
männlich	54/85 (63,5%)	5,65 [3,19; 8,44]	23/46 (50,0%)	9,13 [2,83; NA]	1,74 [0,84; 3,60] p=0,1347	1,27 [0,91; 1,77] p=0,1560	13,50% [-4,20%; 31,20%] p=0,1342	1,11 [0,67; 1,82] p=0,6846
weiblich	37/61 (60,7%)	5,65 [3,71; 11,07]	14/28 (50,0%)	5,58 [2,89; NA]	1,54 [0,63; 3,80] p=0,3480	1,21 [0,80; 1,85] p=0,3695	10,70% [-11,60%; 32,90%] p=0,3470	0,93 [0,49; 1,75] p=0,8208
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,4161								
≤60 ml/min	49/83 (59,0%)	5,68 [5,49; 11,93]	21/41 (51,2%)	16,49 [2,86; 21,82]	1,37 [0,65; 2,91] p=0,4108	1,15 [0,81; 1,63] p=0,4242	7,80% [-10,80%; 26,40%] p=0,4102	0,90 [0,54; 1,52] p=0,6971
>60 ml/min	42/63 (66,7%)	5,65 [2,99; 6,21]	16/33 (48,5%)	8,35 [2,89; NA]	2,13 [0,90; 5,02] p=0,0852	1,38 [0,93; 2,04] p=0,1119	18,20% [-2,50%; 38,80%] p=0,0843	1,31 [0,73; 2,37] p=0,3687
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,6019								
normal	81/129 (62,8%)	5,65 [5,55; 8,38]	32/64 (50,0%)	8,35 [2,89; 17,28]	1,69 [0,92; 3,09] p=0,0903	1,26 [0,95; 1,66] p=0,1092	12,80% [-2,00%; 27,60%] p=0,0907	1,00 [0,66; 1,52] p=0,9880
beeinträchtigt	10/17 (58,8%)	5,65 [2,86; NA]	5/10 (50,0%)	21,82 [2,83; NA]	1,43 [0,30; 6,88] p=0,6619	1,18 [0,56; 2,46] p=0,6653	8,80% [-30,00%; 47,70%] p=0,6560	1,44 [0,46; 4,48] p=0,5310
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9333								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
I	24/37 (64,9%)	7,29 [3,19; 11,93]	9/19 (47,4%)	17,28 [2,83; NA]	2,05 [0,67; 6,32] p=0,2117	1,37 [0,81; 2,33] p=0,2450	17,50% [-9,70%; 44,70%] p=0,2076	1,20 [0,55; 2,60] p=0,6531
II	42/68 (61,8%)	5,65 [5,42; 8,38]	16/32 (50,0%)	8,35 [2,83; 17,12]	1,61 [0,69; 3,77] p=0,2686	1,24 [0,83; 1,83] p=0,2928	11,80% [-9,10%; 32,60%] p=0,2681	1,00 [0,55; 1,81] p=0,9954
III	25/41 (61,0%)	5,58 [2,89; 9,10]	12/23 (52,2%)	5,65 [2,83; NA]	1,43 [0,51; 4,02] p=0,4973	1,17 [0,74; 1,85] p=0,5080	8,80% [-16,50%; 34,10%] p=0,4952	1,02 [0,50; 2,08] p=0,9582
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7768								
IgG	46/80 (57,5%)	6,21 [5,58; 10,91]	24/44 (54,5%)	5,58 [2,86; NA]	1,13 [0,54; 2,36] p=0,7518	1,05 [0,76; 1,46] p=0,7533	3,00% [-15,30%; 21,20%] p=0,7513	0,87 [0,52; 1,44] p=0,5798
nicht-IgG	28/44 (63,6%)	5,68 [3,15; 11,93]	8/17 (47,1%)	8,44 [2,79; NA]	1,97 [0,63; 6,11] p=0,2417	1,35 [0,78; 2,34] p=0,2834	16,60% [-11,10%; 44,20%] p=0,2401	0,99 [0,45; 2,21] p=0,9876
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,3525								
Hochrisiko	15/28 (53,6%)	5,68 [2,89; NA]	10/20 (50,0%)	3,09 [2,83; NA]	1,15 [0,37; 3,64] p=0,8091	1,07 [0,61; 1,87] p=0,8084	3,60% [-25,10%; 32,20%] p=0,8070	0,76 [0,33; 1,74] p=0,5150
Standardrisiko	76/117 (65,0%)	5,62 [3,71; 8,38]	27/54 (50,0%)	9,13 [2,89; 17,28]	1,85 [0,96; 3,57] p=0,0640	1,30 [0,96; 1,75] p=0,0853	15,00% [-0,90%; 30,90%] p=0,0651	1,17 [0,75; 1,84] p=0,4831
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0432								
ECOG-PS 0	33/50 (66,0%)	5,62 [3,48; 11,07]	7/21 (33,3%)	NA [3,09; NA]	3,88 [1,32; 11,43] p=0,0119	1,98 [1,05; 3,74] p=0,0355	32,70% [8,60%; 56,70%] p=0,0078	2,20 [0,96; 5,01] p=0,0615
ECOG-PS ≥1	58/96 (60,4%)	5,68 [3,55; 9,10]	30/53 (56,6%)	3,45 [2,86; 16,49]	1,17 [0,59; 2,31] p=0,6516	1,07 [0,80; 1,42] p=0,6550	3,80% [-12,70%; 20,40%] p=0,6515	0,78 [0,49; 1,23] p=0,2886
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,3545								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EMA-Population	51/79 (64,6%)	5,62 [3,09; 8,31]	21/43 (48,8%)	16,49 [2,89; 21,82]	1,91 [0,90; 4,06] p=0,0930	1,32 [0,93; 1,87] p=0,1148	15,70% [-2,60%; 34,00%] p=0,0921	1,25 [0,74; 2,10] p=0,3982
Nicht EMA-Population	40/67 (59,7%)	5,68 [3,55; 16,16]	16/31 (51,6%)	5,65 [2,86; NA]	1,39 [0,59; 3,27] p=0,4541	1,16 [0,78; 1,72] p=0,4684	8,10% [-13,10%; 29,20%] p=0,4536	0,84 [0,46; 1,52] p=0,5627
Physische Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10								
Physische Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	65/146 (44,5%)	17,77 [8,41; NA]	35/74 (47,3%)	8,35 [3,32; NA]	0,90 [0,51; 1,58] p=0,7128	0,94 [0,70; 1,28] p=0,7096	-2,60% [-16,50%; 11,30%] p=0,7112	0,70 [0,46; 1,07] p=0,1012
Physische Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8335								
<75 Jahre	55/123 (44,7%)	18,40 [8,41; NA]	31/64 (48,4%)	8,35 [3,32; NA]	0,86 [0,47; 1,58] p=0,6289	0,92 [0,67; 1,27] p=0,6245	-3,70% [-18,80%; 11,30%] p=0,6283	0,67 [0,43; 1,06] p=0,0849
\geq 75 Jahre	10/23 (43,5%)	8,41 [2,99; NA]	4/10 (40,0%)	5,58 [2,83; NA]	1,15 [0,26; 5,22] p=0,8548	1,09 [0,45; 2,65] p=0,8544	3,50% [-33,00%; 40,00%] p=0,8518	0,84 [0,26; 2,76] p=0,7801
Physische Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2827								
männlich	39/85 (45,9%)	17,77 [5,82; NA]	20/46 (43,5%)	11,17 [5,55; NA]	1,10 [0,54; 2,27] p=0,7926	1,05 [0,71; 1,58] p=0,7932	2,40% [-15,40%; 20,20%] p=0,7914	0,83 [0,48; 1,43] p=0,4981
weiblich	26/61 (42,6%)	17,31 [5,85; NA]	15/28 (53,6%)	5,55 [2,86; NA]	0,64 [0,26; 1,58] p=0,3387	0,80 [0,51; 1,25] p=0,3208	-10,90% [-33,20%; 11,30%] p=0,3349	0,52 [0,27; 1,01] p=0,0532
Physische Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,2869								
\leq 60 ml/min	36/83 (43,4%)	37,45 [11,20; NA]	22/41 (53,7%)	7,00 [2,89; 17,28]	0,66 [0,31; 1,40] p=0,2822	0,81 [0,56; 1,18] p=0,2673	-10,30% [-28,90%; 8,30%] p=0,2789	0,55 [0,32; 0,95] p=0,0335
>60 ml/min	29/63 (46,0%)	8,61 [5,68; NA]	13/33 (39,4%)	NA [3,06; NA]	1,31 [0,56; 3,09] p=0,5356	1,17 [0,71; 1,93] p=0,5421	6,60% [-14,10%; 27,40%] p=0,5301	0,92 [0,47; 1,79] p=0,8052
Physische Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,7984								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
normal	58/129 (45,0%)	17,31 [8,41; NA]	30/64 (46,9%)	8,31 [3,09; NA]	0,93 [0,51; 1,69] p=0,8021	0,96 [0,69; 1,32] p=0,8005	-1,90% [-16,90%; 13,00%] p=0,8017	0,68 [0,43; 1,07] p=0,0924
beeinträchtigt	7/17 (41,2%)	18,40 [2,86; NA]	5/10 (50,0%)	16,53 [2,73; NA]	0,70 [0,14; 3,37] p=0,6619	0,82 [0,35; 1,91] p=0,6508	-8,80% [-47,70%; 30,00%] p=0,6560	0,70 [0,21; 2,33] p=0,5616
Physische Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8397								
I	15/37 (40,5%)	NA [8,41; NA]	9/19 (47,4%)	16,53 [2,86; NA]	0,76 [0,25; 2,31] p=0,6281	0,86 [0,46; 1,58] p=0,6192	-6,80% [-34,30%; 20,60%] p=0,6261	0,68 [0,30; 1,57] p=0,3717
II	28/68 (41,2%)	21,85 [5,85; NA]	15/32 (46,9%)	5,67 [2,89; NA]	0,79 [0,34; 1,85] p=0,5932	0,88 [0,55; 1,40] p=0,5853	-5,70% [-26,60%; 15,20%] p=0,5926	0,65 [0,34; 1,24] p=0,1895
III	22/41 (53,7%)	8,41 [5,58; 37,45]	11/23 (47,8%)	8,35 [2,86; NA]	1,26 [0,45; 3,51] p=0,6567	1,12 [0,67; 1,87] p=0,6602	5,80% [-19,70%; 31,30%] p=0,6538	0,78 [0,37; 1,66] p=0,5210
Physische Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,1320								
IgG	30/80 (37,5%)	NA [11,07; NA]	24/44 (54,5%)	5,58 [2,89; NA]	0,50 [0,24; 1,05] p=0,0681	0,69 [0,46; 1,02] p=0,0603	-17,00% [-35,20%; 1,10%] p=0,0655	0,52 [0,30; 0,90] p=0,0199
nicht-IgG	25/44 (56,8%)	8,61 [5,65; 37,45]	6/17 (35,3%)	11,17 [2,82; NA]	2,41 [0,76; 7,69] p=0,1349	1,61 [0,81; 3,22] p=0,1783	21,50% [-5,50%; 48,50%] p=0,1185	1,16 [0,47; 2,85] p=0,7481
Physische Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,6528								
Hochrisiko	13/28 (46,4%)	17,31 [5,62; NA]	11/20 (55,0%)	5,68 [2,89; 16,53]	0,71 [0,22; 2,24] p=0,5623	0,84 [0,48; 1,48] p=0,5544	-8,60% [-37,10%; 20,00%] p=0,5566	0,56 [0,25; 1,27] p=0,1664
Standardrisiko	52/117 (44,4%)	18,40 [8,41; NA]	24/54 (44,4%)	11,17 [2,89; NA]	1,00 [0,52; 1,91] p=1,0000	1,00 [0,70; 1,43] p=1,0000	0,00% [-16,00%; 16,00%] p=1,0000	0,76 [0,46; 1,24] p=0,2640
Physische Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2233								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ECOG-PS 0	21/50 (42,0%)	NA [8,61; NA]	7/21 (33,3%)	NA [5,65; NA]	1,45 [0,50; 4,21] p=0,4983	1,26 [0,63; 2,50] p=0,5097	8,70% [-15,70%; 33,00%] p=0,4857	1,12 [0,47; 2,65] p=0,7959
ECOG-PS ≥1	44/96 (45,8%)	11,20 [5,65; NA]	28/53 (52,8%)	5,55 [2,86; 16,53]	0,76 [0,39; 1,48] p=0,4148	0,87 [0,62; 1,21] p=0,4054	-7,00% [-23,70%; 9,70%] p=0,4124	0,59 [0,36; 0,96] p=0,0332
Physische Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,9690								
EMA-Population	34/79 (43,0%)	17,31 [5,68; NA]	20/43 (46,5%)	5,65 [2,89; NA]	0,87 [0,41; 1,83] p=0,7132	0,93 [0,61; 1,39] p=0,7098	-3,50% [-22,00%; 15,00%] p=0,7125	0,74 [0,42; 1,30] p=0,2932
Nicht EMA-Population	31/67 (46,3%)	18,40 [8,61; NA]	15/31 (48,4%)	11,17 [3,09; NA]	0,92 [0,39; 2,15] p=0,8458	0,96 [0,61; 1,49] p=0,8440	-2,10% [-23,40%; 19,10%] p=0,8452	0,68 [0,36; 1,27] p=0,2295
Rollenfunktion erste Verbesserung ≥ MCID 10								
Rollenfunktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	76/146 (52,1%)	8,74 [5,65; 23,13]	35/74 (47,3%)	8,35 [3,09; 27,57]	1,21 [0,69; 2,12] p=0,5031	1,10 [0,82; 1,47] p=0,5093	4,80% [-9,20%; 18,90%] p=0,5005	0,89 [0,59; 1,35] p=0,5813
Rollenfunktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3420								
<75 Jahre	65/123 (52,8%)	8,41 [5,65; 27,17]	30/64 (46,9%)	11,24 [3,32; NA]	1,27 [0,69; 2,33] p=0,4397	1,13 [0,83; 1,54] p=0,4480	6,00% [-9,10%; 21,00%] p=0,4376	0,94 [0,61; 1,47] p=0,8041
≥75 Jahre	11/23 (47,8%)	21,85 [3,35; NA]	5/10 (50,0%)	3,06 [2,83; NA]	0,92 [0,21; 4,05] p=0,9100	0,96 [0,45; 2,03] p=0,9078	-2,20% [-39,30%; 34,90%] p=0,9086	0,44 [0,14; 1,36] p=0,1527
Rollenfunktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7006								
männlich	41/85 (48,2%)	11,11 [5,65; NA]	22/46 (47,8%)	17,15 [2,89; NA]	1,02 [0,50; 2,08] p=0,9644	1,01 [0,69; 1,47] p=0,9644	0,40% [-17,50%; 18,30%] p=0,9643	0,84 [0,49; 1,42] p=0,5084
weiblich	35/61 (57,4%)	8,38 [5,58; 23,13]	13/28 (46,4%)	5,78 [2,89; NA]	1,55 [0,63; 3,82] p=0,3387	1,24 [0,79; 1,94] p=0,3595	10,90% [-11,30%; 33,20%] p=0,3349	0,94 [0,49; 1,80] p=0,8593
Rollenfunktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,5245								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≤60 ml/min	42/83 (50,6%)	16,26 [5,82; NA]	20/41 (48,8%)	8,35 [2,89; NA]	1,08 [0,51; 2,27] p=0,8492	1,04 [0,71; 1,51] p=0,8496	1,80% [-16,90%; 20,50%] p=0,8486	0,77 [0,45; 1,33] p=0,3542
>60 ml/min	34/63 (54,0%)	5,68 [5,58; 27,17]	15/33 (45,5%)	17,15 [3,09; NA]	1,41 [0,60; 3,28] p=0,4304	1,19 [0,77; 1,84] p=0,4422	8,50% [-12,50%; 29,50%] p=0,4264	1,01 [0,54; 1,88] p=0,9797
Rollenfunktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,9477								
normal	71/129 (55,0%)	8,38 [5,62; 22,27]	31/64 (48,4%)	5,78 [2,89; NA]	1,30 [0,71; 2,38] p=0,3883	1,14 [0,84; 1,53] p=0,3992	6,60% [-8,40%; 21,60%] p=0,3869	0,84 [0,55; 1,30] p=0,4425
beeinträchtigt	5/17 (29,4%)	NA [2,86; NA]	4/10 (40,0%)	17,15 [2,89; NA]	0,63 [0,12; 3,22] p=0,5802	0,73 [0,26; 2,12] p=0,5688	-10,60% [-47,90%; 26,70%] p=0,5779	0,78 [0,21; 2,97] p=0,7185
Rollenfunktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1618								
I	19/37 (51,4%)	22,27 [3,55; NA]	8/19 (42,1%)	17,28 [2,83; NA]	1,45 [0,48; 4,43] p=0,5159	1,22 [0,66; 2,25] p=0,5259	9,20% [-18,20%; 36,70%] p=0,5088	1,00 [0,43; 2,30] p=0,9930
II	32/68 (47,1%)	9,13 [5,68; NA]	17/32 (53,1%)	5,57 [2,89; NA]	0,78 [0,34; 1,82] p=0,5733	0,89 [0,59; 1,34] p=0,5638	-6,10% [-27,00%; 14,90%] p=0,5707	0,59 [0,32; 1,08] p=0,0891
III	25/41 (61,0%)	5,58 [2,86; 8,61]	10/23 (43,5%)	27,57 [2,83; NA]	2,03 [0,72; 5,72] p=0,1807	1,40 [0,83; 2,37] p=0,2079	17,50% [-7,70%; 42,70%] p=0,1730	1,45 [0,68; 3,07] p=0,3328
Rollenfunktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,1359								
IgG	35/80 (43,8%)	21,85 [5,81; NA]	24/44 (54,5%)	5,55 [2,89; NA]	0,65 [0,31; 1,36] p=0,2514	0,80 [0,56; 1,16] p=0,2385	-10,80% [-29,10%; 7,50%] p=0,2474	0,62 [0,36; 1,05] p=0,0762
nicht-IgG	26/44 (59,1%)	5,85 [5,55; 27,17]	6/17 (35,3%)	17,15 [2,89; NA]	2,65 [0,83; 8,47] p=0,0979	1,67 [0,84; 3,33] p=0,1426	23,80% [-3,20%; 50,80%] p=0,0837	1,39 [0,57; 3,42] p=0,4692
Rollenfunktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,1090								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Hochrisiko	13/28 (46,4%)	22,93 [3,35; NA]	12/20 (60,0%)	3,45 [2,83; 8,35]	0,58 [0,18; 1,85] p=0,3585	0,77 [0,45; 1,32] p=0,3476	-13,60% [-41,90%; 14,80%] p=0,3477	0,46 [0,20; 1,08] p=0,0753
Standardrisiko	63/117 (53,8%)	8,41 [5,65; 22,27]	23/54 (42,6%)	17,15 [3,32; NA]	1,57 [0,82; 3,01] p=0,1725	1,26 [0,89; 1,80] p=0,1920	11,30% [-4,70%; 27,20%] p=0,1676	1,08 [0,67; 1,76] p=0,7443
Rollenfunktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4597								
ECOG-PS 0	26/50 (52,0%)	21,85 [5,65; NA]	8/21 (38,1%)	NA [3,09; NA]	1,76 [0,62; 4,99] p=0,2879	1,36 [0,74; 2,50] p=0,3149	13,90% [-11,10%; 38,90%] p=0,2749	1,15 [0,51; 2,56] p=0,7379
ECOG-PS ≥1	50/96 (52,1%)	6,34 [5,58; 22,93]	27/53 (50,9%)	5,58 [2,89; 17,28]	1,05 [0,54; 2,05] p=0,8943	1,02 [0,74; 1,42] p=0,8943	1,10% [-15,60%; 17,90%] p=0,8940	0,80 [0,49; 1,30] p=0,3706
Rollenfunktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,4413								
EMA-Population	40/79 (50,6%)	8,94 [5,62; 27,17]	22/43 (51,2%)	5,58 [2,89; NA]	0,98 [0,47; 2,06] p=0,9556	0,99 [0,69; 1,43] p=0,9553	-0,50% [-19,10%; 18,00%] p=0,9554	0,76 [0,45; 1,31] p=0,3226
Nicht EMA-Population	36/67 (53,7%)	8,61 [5,62; NA]	13/31 (41,9%)	11,24 [5,55; NA]	1,61 [0,68; 3,80] p=0,2799	1,28 [0,80; 2,05] p=0,3014	11,80% [-9,30%; 32,90%] p=0,2727	1,06 [0,56; 2,04] p=0,8497
Emotionale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10								
Emotionale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	60/146 (41,1%)	38,54 [8,44; NA]	26/74 (35,1%)	NA [5,78; NA]	1,27 [0,71; 2,27] p=0,4272	1,16 [0,81; 1,66] p=0,4292	5,60% [-7,90%; 19,10%] p=0,4190	1,04 [0,65; 1,66] p=0,8649
Emotionale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7013								
<75 Jahre	52/123 (42,3%)	38,54 [8,41; NA]	22/64 (34,4%)	NA [5,78; NA]	1,40 [0,75; 2,62] p=0,2958	1,23 [0,83; 1,83] p=0,3065	7,90% [-6,60%; 22,40%] p=0,2871	1,06 [0,64; 1,76] p=0,8106
≥75 Jahre	8/23 (34,8%)	NA [3,09; NA]	4/10 (40,0%)	20,53 [2,86; NA]	0,80 [0,17; 3,69] p=0,7780	0,87 [0,34; 2,23] p=0,7715	-5,20% [-41,30%; 30,80%] p=0,7768	0,82 [0,24; 2,80] p=0,7481
Emotionale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7919								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
männlich	34/85 (40,0%)	NA [8,61; NA]	17/46 (37,0%)	20,53 [5,58; NA]	1,14 [0,54; 2,38] p=0,7341	1,08 [0,68; 1,71] p=0,7352	3,00% [-14,40%; 20,50%] p=0,7318	0,96 [0,53; 1,74] p=0,9037
weiblich	26/61 (42,6%)	38,54 [5,72; NA]	9/28 (32,1%)	NA [3,45; NA]	1,57 [0,61; 4,02] p=0,3500	1,33 [0,72; 2,44] p=0,3660	10,50% [-10,80%; 31,80%] p=0,3346	1,15 [0,53; 2,47] p=0,7287
Emotionale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,9111								
≤60 ml/min	32/83 (38,6%)	NA [16,13; NA]	13/41 (31,7%)	NA [5,55; NA]	1,35 [0,61; 2,98] p=0,4575	1,22 [0,72; 2,06] p=0,4654	6,80% [-10,80%; 24,50%] p=0,4478	1,03 [0,54; 1,98] p=0,9317
>60 ml/min	28/63 (44,4%)	9,10 [6,21; NA]	13/33 (39,4%)	20,45 [5,58; NA]	1,23 [0,52; 2,90] p=0,6365	1,13 [0,68; 1,87] p=0,6398	5,10% [-15,60%; 25,80%] p=0,6325	1,03 [0,53; 2,02] p=0,9230
Emotionale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,9299								
normal	54/129 (41,9%)	38,54 [8,41; NA]	22/64 (34,4%)	NA [5,78; NA]	1,38 [0,74; 2,56] p=0,3176	1,22 [0,82; 1,81] p=0,3282	7,50% [-6,90%; 21,90%] p=0,3089	1,03 [0,62; 1,70] p=0,9186
beeinträchtigt	6/17 (35,3%)	NA [2,86; NA]	4/10 (40,0%)	NA [2,89; NA]	0,82 [0,16; 4,09] p=0,8104	0,88 [0,33; 2,39] p=0,8053	-4,70% [-42,60%; 33,20%] p=0,8078	1,09 [0,30; 3,96] p=0,8910
Emotionale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7294								
I	15/37 (40,5%)	NA [6,21; NA]	7/19 (36,8%)	NA [2,96; NA]	1,17 [0,37; 3,65] p=0,7903	1,10 [0,54; 2,23] p=0,7907	3,70% [-23,10%; 30,50%] p=0,7871	0,82 [0,33; 2,03] p=0,6673
II	27/68 (39,7%)	38,54 [6,37; NA]	11/32 (34,4%)	NA [5,55; NA]	1,26 [0,52; 3,02] p=0,6102	1,16 [0,66; 2,02] p=0,6146	5,30% [-14,80%; 25,50%] p=0,6041	0,98 [0,48; 2,01] p=0,9580
III	18/41 (43,9%)	16,26 [5,55; NA]	8/23 (34,8%)	20,53 [2,89; NA]	1,47 [0,51; 4,22] p=0,4795	1,26 [0,65; 2,44] p=0,4879	9,10% [-15,60%; 33,80%] p=0,4691	1,32 [0,57; 3,05] p=0,5198
Emotionale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7478								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
IgG	30/80 (37,5%)	NA [8,38; NA]	16/44 (36,4%)	NA [5,58; NA]	1,05 [0,49; 2,25] p=0,9007	1,03 [0,64; 1,67] p=0,9005	1,10% [-16,60%; 18,90%] p=0,9001	0,96 [0,52; 1,79] p=0,9038
nicht-IgG	19/44 (43,2%)	NA [5,58; NA]	5/17 (29,4%)	NA [2,89; NA]	1,82 [0,55; 6,07] p=0,3276	1,47 [0,65; 3,30] p=0,3532	13,80% [-12,40%; 39,90%] p=0,3019	1,24 [0,46; 3,35] p=0,6703
Emotionale Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,2473								
Hochrisiko	7/28 (25,0%)	NA [5,72; NA]	7/20 (35,0%)	NA [2,89; NA]	0,62 [0,18; 2,17] p=0,4571	0,71 [0,30; 1,72] p=0,4518	-10,00% [-36,30%; 16,30%] p=0,4569	0,62 [0,21; 1,81] p=0,3771
Standardrisiko	52/117 (44,4%)	23,66 [8,38; NA]	19/54 (35,2%)	20,53 [5,78; NA]	1,47 [0,76; 2,87] p=0,2548	1,26 [0,83; 1,91] p=0,2697	9,30% [-6,30%; 24,90%] p=0,2446	1,11 [0,65; 1,89] p=0,7063
Emotionale Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4362								
ECOG-PS 0	24/50 (48,0%)	38,54 [5,62; NA]	7/21 (33,3%)	NA [5,58; NA]	1,85 [0,64; 5,35] p=0,2588	1,44 [0,74; 2,81] p=0,2862	14,70% [-9,80%; 39,10%] p=0,2399	1,33 [0,56; 3,14] p=0,5148
ECOG-PS \geq 1	36/96 (37,5%)	NA [8,44; NA]	19/53 (35,8%)	20,53 [5,58; NA]	1,07 [0,54; 2,16] p=0,8421	1,05 [0,67; 1,63] p=0,8422	1,70% [-14,50%; 17,80%] p=0,8411	0,91 [0,52; 1,60] p=0,7373
Emotionale Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,2162								
EMA-Population	33/79 (41,8%)	17,74 [6,47; NA]	19/43 (44,2%)	11,99 [3,32; NA]	0,91 [0,43; 1,92] p=0,7976	0,94 [0,62; 1,45] p=0,7956	-2,40% [-20,80%; 16,00%] p=0,7971	0,82 [0,46; 1,46] p=0,5062
Nicht EMA-Population	27/67 (40,3%)	NA [6,54; NA]	7/31 (22,6%)	NA [20,37; NA]	2,31 [0,87; 6,13] p=0,0882	1,78 [0,87; 3,65] p=0,1118	17,70% [-1,10%; 36,50%] p=0,0651	1,56 [0,67; 3,63] p=0,2988
Kognitive Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10								
Kognitive Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	60/146 (41,1%)	38,83 [11,86; NA]	37/74 (50,0%)	8,61 [5,58; 17,28]	0,70 [0,40; 1,23] p=0,2098	0,82 [0,61; 1,11] p=0,1996	-8,90% [-22,70%; 5,00%] p=0,2101	0,56 [0,36; 0,85] p=0,0073
Kognitive Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5343								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
<75 Jahre	50/123 (40,7%)	NA [11,86; NA]	33/64 (51,6%)	8,61 [2,89; 17,28]	0,64 [0,35; 1,18] p=0,1553	0,79 [0,57; 1,08] p=0,1445	-10,90% [-25,90%; 4,10%] p=0,1541	0,55 [0,35; 0,86] p=0,0095
≥75 Jahre	10/23 (43,5%)	21,85 [2,96; NA]	4/10 (40,0%)	NA [2,83; NA]	1,15 [0,26; 5,22] p=0,8548	1,09 [0,45; 2,65] p=0,8544	3,50% [-33,00%; 40,00%] p=0,8518	0,74 [0,22; 2,49] p=0,6217
Kognitive Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6586								
männlich	36/85 (42,4%)	38,83 [8,31; NA]	26/46 (56,5%)	8,21 [2,89; 11,99]	0,56 [0,27; 1,17] p=0,1225	0,75 [0,53; 1,07] p=0,1107	-14,20% [-31,90%; 3,60%] p=0,1180	0,55 [0,33; 0,93] p=0,0248
weiblich	24/61 (39,3%)	NA [8,51; NA]	11/28 (39,3%)	20,50 [2,83; NA]	1,00 [0,40; 2,50] p=0,9958	1,00 [0,57; 1,75] p=0,9958	0,10% [-21,80%; 21,90%] p=0,9958	0,65 [0,31; 1,36] p=0,2551
Kognitive Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,6414								
≤60 ml/min	35/83 (42,2%)	NA [8,31; NA]	22/41 (53,7%)	8,54 [2,86; 17,28]	0,63 [0,30; 1,34] p=0,2290	0,79 [0,54; 1,15] p=0,2139	-11,50% [-30,10%; 7,10%] p=0,2259	0,55 [0,32; 0,95] p=0,0326
>60 ml/min	25/63 (39,7%)	38,83 [11,30; NA]	15/33 (45,5%)	9,13 [2,89; NA]	0,79 [0,34; 1,85] p=0,5878	0,87 [0,54; 1,41] p=0,5808	-5,80% [-26,60%; 15,10%] p=0,5873	0,60 [0,31; 1,18] p=0,1396
Kognitive Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,7800								
normal	54/129 (41,9%)	38,83 [11,30; NA]	32/64 (50,0%)	8,84 [2,89; 20,50]	0,72 [0,39; 1,31] p=0,2854	0,84 [0,61; 1,15] p=0,2741	-8,10% [-23,10%; 6,80%] p=0,2849	0,56 [0,35; 0,87] p=0,0109
beeinträchtigt	6/17 (35,3%)	NA [2,86; NA]	5/10 (50,0%)	8,61 [2,73; NA]	0,55 [0,11; 2,67] p=0,4611	0,71 [0,29; 1,73] p=0,4449	-14,70% [-53,10%; 23,70%] p=0,4532	0,70 [0,21; 2,37] p=0,5652
Kognitive Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9050								
I	19/37 (51,4%)	22,27 [8,38; NA]	11/19 (57,9%)	8,54 [2,89; NA]	0,77 [0,25; 2,34] p=0,6450	0,89 [0,54; 1,46] p=0,6351	-6,50% [-34,00%; 20,90%] p=0,6401	0,49 [0,23; 1,08] p=0,0763

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
II	22/68 (32,4%)	NA [17,15; NA]	14/32 (43,8%)	11,99 [2,86; NA]	0,61 [0,26; 1,46] p=0,2704	0,74 [0,44; 1,25] p=0,2571	-11,40% [-31,90%; 9,10%] p=0,2752	0,55 [0,27; 1,10] p=0,0907
III	19/41 (46,3%)	11,86 [3,71; NA]	12/23 (52,2%)	5,86 [2,83; NA]	0,79 [0,28; 2,20] p=0,6567	0,89 [0,53; 1,48] p=0,6496	-5,80% [-31,30%; 19,70%] p=0,6538	0,66 [0,32; 1,39] p=0,2770
Kognitive Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7152								
IgG	31/80 (38,8%)	NA [11,30; NA]	26/44 (59,1%)	8,21 [2,89; 11,99]	0,44 [0,21; 0,93] p=0,0303	0,66 [0,45; 0,95] p=0,0251	-20,30% [-38,40%; -2,30%] p=0,0270	0,47 [0,27; 0,81] p=0,0067
nicht-IgG	19/44 (43,2%)	38,83 [5,65; NA]	7/17 (41,2%)	2,89 [2,82; NA]	1,09 [0,35; 3,38] p=0,8880	1,05 [0,54; 2,03] p=0,8880	2,00% [-25,60%; 29,60%] p=0,8867	0,59 [0,24; 1,44] p=0,2464
Kognitive Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,3671								
Hochrisiko	8/28 (28,6%)	NA [8,41; NA]	10/20 (50,0%)	5,82 [2,83; NA]	0,40 [0,12; 1,33] p=0,1346	0,57 [0,28; 1,19] p=0,1337	-21,40% [-49,00%; 6,10%] p=0,1277	0,40 [0,15; 1,07] p=0,0682
Standardrisiko	52/117 (44,4%)	22,27 [8,51; NA]	27/54 (50,0%)	9,13 [2,89; 20,50]	0,80 [0,42; 1,53] p=0,4994	0,89 [0,64; 1,24] p=0,4907	-5,60% [-21,60%; 10,50%] p=0,4986	0,62 [0,38; 1,00] p=0,0485
Kognitive Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7340								
ECOG-PS 0	17/50 (34,0%)	NA [22,18; NA]	11/21 (52,4%)	11,11 [5,58; NA]	0,47 [0,17; 1,32] p=0,1510	0,65 [0,37; 1,14] p=0,1315	-18,40% [-43,50%; 6,70%] p=0,1508	0,50 [0,23; 1,09] p=0,0823
ECOG-PS ≥1	43/96 (44,8%)	16,20 [5,68; NA]	26/53 (49,1%)	5,58 [2,83; 20,50]	0,84 [0,43; 1,65] p=0,6184	0,91 [0,64; 1,30] p=0,6135	-4,30% [-21,00%; 12,50%] p=0,6174	0,61 [0,37; 1,01] p=0,0560
Kognitive Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,7059								
EMA-Population	34/79 (43,0%)	22,18 [8,38; NA]	23/43 (53,5%)	5,58 [2,86; 20,50]	0,66 [0,31; 1,39] p=0,2710	0,81 [0,55; 1,17] p=0,2583	-10,50% [-28,90%; 8,00%] p=0,2677	0,51 [0,29; 0,89] p=0,0177

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA-Population	26/67 (38,8%)	NA [8,61; NA]	14/31 (45,2%)	11,11 [5,58; NA]	0,77 [0,33; 1,82] p=0,5537	0,86 [0,53; 1,40] p=0,5447	-6,40% [-27,40%; 14,70%] p=0,5540	0,67 [0,35; 1,30] p=0,2378
Soziale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10								
Soziale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	78/146 (53,4%)	8,61 [5,72; 18,33]	34/74 (45,9%)	16,16 [5,55; NA]	1,36 [0,77; 2,39] p=0,2885	1,17 [0,87; 1,55] p=0,2993	7,60% [-6,30%; 21,50%] p=0,2846	0,97 [0,64; 1,48] p=0,9032
Soziale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6610								
<75 Jahre	66/123 (53,7%)	8,61 [5,68; 27,89]	29/64 (45,3%)	16,16 [5,55; NA]	1,40 [0,76; 2,56] p=0,2800	1,18 [0,86; 1,62] p=0,2933	8,30% [-6,70%; 23,40%] p=0,2770	0,99 [0,64; 1,55] p=0,9765
≥75 Jahre	12/23 (52,2%)	8,54 [3,02; NA]	5/10 (50,0%)	5,58 [2,83; NA]	1,09 [0,25; 4,82] p=0,9100	1,04 [0,50; 2,17] p=0,9094	2,20% [-34,90%; 39,30%] p=0,9086	0,69 [0,23; 2,01] p=0,4936
Soziale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1942								
männlich	45/85 (52,9%)	9,13 [5,68; 34,07]	25/46 (54,3%)	7,62 [5,55; 20,53]	0,94 [0,46; 1,94] p=0,8780	0,97 [0,70; 1,36] p=0,8770	-1,40% [-19,30%; 16,50%] p=0,8775	0,78 [0,47; 1,28] p=0,3262
weiblich	33/61 (54,1%)	8,38 [3,55; NA]	9/28 (32,1%)	NA [2,89; NA]	2,49 [0,97; 6,37] p=0,0554	1,68 [0,94; 3,02] p=0,0815	22,00% [0,60%; 43,30%] p=0,0438	1,46 [0,69; 3,08] p=0,3254
Soziale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,8844								
≤60 ml/min	45/83 (54,2%)	8,61 [5,58; NA]	18/41 (43,9%)	17,28 [2,89; NA]	1,51 [0,71; 3,21] p=0,2817	1,24 [0,83; 1,84] p=0,2993	10,30% [-8,30%; 28,90%] p=0,2769	1,00 [0,57; 1,75] p=0,9921
>60 ml/min	33/63 (52,4%)	8,54 [5,65; 27,89]	16/33 (48,5%)	16,16 [3,06; NA]	1,17 [0,50; 2,71] p=0,7182	1,08 [0,71; 1,65] p=0,7204	3,90% [-17,10%; 24,90%] p=0,7167	0,88 [0,48; 1,63] p=0,6923
Soziale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,5368								
normal	71/129 (55,0%)	8,41 [5,68; 18,33]	29/64 (45,3%)	16,16 [5,55; NA]	1,48 [0,81; 2,70] p=0,2042	1,22 [0,89; 1,66] p=0,2205	9,70% [-5,20%; 24,60%] p=0,2012	1,00 [0,64; 1,55] p=0,9880

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
beeinträchtigt	7/17 (41,2%)	NA [2,86; NA]	5/10 (50,0%)	5,58 [2,73; NA]	0,70 [0,14; 3,37] p=0,6619	0,82 [0,35; 1,91] p=0,6508	-8,80% [-47,70%; 30,00%] p=0,6560	0,77 [0,23; 2,55] p=0,6662
Soziale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3813								
I	21/37 (56,8%)	8,84 [5,65; NA]	8/19 (42,1%)	17,28 [2,83; NA]	1,80 [0,59; 5,53] p=0,3032	1,35 [0,74; 2,45] p=0,3274	14,70% [-12,70%; 42,00%] p=0,2936	1,05 [0,46; 2,39] p=0,9123
II	31/68 (45,6%)	18,33 [5,68; NA]	15/32 (46,9%)	7,62 [2,89; NA]	0,95 [0,41; 2,21] p=0,9046	0,97 [0,62; 1,53] p=0,9037	-1,30% [-22,20%; 19,70%] p=0,9042	0,72 [0,38; 1,35] p=0,3046
III	26/41 (63,4%)	5,58 [2,89; 8,74]	11/23 (47,8%)	16,16 [2,89; NA]	1,89 [0,67; 5,33] p=0,2293	1,33 [0,82; 2,16] p=0,2553	15,60% [-9,60%; 40,80%] p=0,2250	1,42 [0,69; 2,92] p=0,3356
Soziale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,4329								
IgG	43/80 (53,8%)	8,38 [5,35; 34,07]	23/44 (52,3%)	7,62 [5,55; NA]	1,06 [0,51; 2,22] p=0,8752	1,03 [0,73; 1,46] p=0,8752	1,50% [-16,90%; 19,80%] p=0,8747	0,94 [0,56; 1,57] p=0,8058
nicht-IgG	21/44 (47,7%)	18,07 [8,41; NA]	4/17 (23,5%)	NA [2,89; NA]	2,97 [0,84; 10,54] p=0,0875	2,03 [0,82; 5,04] p=0,1281	24,20% [-0,80%; 49,20%] p=0,0577	1,52 [0,52; 4,47] p=0,4430
Soziale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,6695								
Hochrisiko	16/28 (57,1%)	5,72 [2,86; 18,07]	12/20 (60,0%)	5,58 [3,06; 16,16]	0,89 [0,28; 2,85] p=0,8447	0,95 [0,59; 1,54] p=0,8423	-2,90% [-31,10%; 25,40%] p=0,8428	0,85 [0,39; 1,85] p=0,6840
Standardrisiko	62/117 (53,0%)	8,74 [5,85; 34,07]	22/54 (40,7%)	17,28 [3,32; NA]	1,64 [0,85; 3,15] p=0,1375	1,30 [0,90; 1,87] p=0,1570	12,30% [-3,70%; 28,20%] p=0,1316	1,06 [0,65; 1,74] p=0,8218
Soziale Funktion erste Verbesserung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7425								
ECOG-PS 0	27/50 (54,0%)	11,27 [5,68; NA]	9/21 (42,9%)	NA [5,55; NA]	1,56 [0,56; 4,37] p=0,3947	1,26 [0,72; 2,20] p=0,4154	11,10% [-14,10%; 36,40%] p=0,3875	1,08 [0,50; 2,33] p=0,8393

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ECOG-PS ≥ 1	51/96 (53,1%)	8,41 [5,55; 18,33]	25/53 (47,2%)	16,16 [2,89; 20,53]	1,27 [0,65; 2,48] p=0,4878	1,13 [0,80; 1,58] p=0,4947	6,00% [-10,80%; 22,70%] p=0,4857	0,93 [0,57; 1,52] p=0,7693
Soziale Funktion erste Verbesserung \geq MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,4932								
EMA-Population	40/79 (50,6%)	8,41 [5,58; NA]	21/43 (48,8%)	16,16 [2,89; NA]	1,07 [0,51; 2,26] p=0,8503	1,04 [0,71; 1,51] p=0,8505	1,80% [-16,80%; 20,40%] p=0,8497	0,85 [0,50; 1,46] p=0,5608
Nicht EMA-Population	38/67 (56,7%)	10,51 [5,65; 34,07]	13/31 (41,9%)	17,28 [5,55; NA]	1,81 [0,77; 4,29] p=0,1754	1,35 [0,85; 2,15] p=0,2022	14,80% [-6,30%; 35,80%] p=0,1684	1,11 [0,58; 2,11] p=0,7471

Tabelle 4-247 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung*, Studie OCTANS

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung \geq MCID 10								
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	51/146 (34,9%)	44,09 [32,72; NA]	22/74 (29,7%)	27,43 [22,05; NA]	1,22 [0,67; 2,22] p=0,5207	1,15 [0,75; 1,75] p=0,5300	4,30% [-8,80%; 17,40%] p=0,5181	0,78 [0,47; 1,31] p=0,3542
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2366								
<75 Jahre	40/123 (32,5%)	44,09 [34,86; NA]	20/64 (31,3%)	27,43 [11,24; NA]	1,06 [0,55; 2,03] p=0,8602	1,04 [0,67; 1,62] p=0,8603	1,30% [-12,80%; 15,30%] p=0,8594	0,67 [0,39; 1,17] p=0,1608
≥ 75 Jahre	11/23 (47,8%)	17,84 [3,29; NA]	2/10 (20,0%)	NA [2,86; NA]	3,67 [0,64; 21,15] p=0,1387	2,39 [0,65; 8,87] p=0,1924	27,80% [-4,30%; 59,90%] p=0,0895	2,28 [0,50; 10,34] p=0,2848
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6012								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
männlich	29/85 (34,1%)	44,09 [26,35; NA]	14/46 (30,4%)	27,43 [11,24; NA]	1,18 [0,55; 2,56] p=0,6695	1,12 [0,66; 1,90] p=0,6712	3,70% [-13,00%; 20,40%] p=0,6653	0,75 [0,39; 1,45] p=0,3927
weiblich	22/61 (36,1%)	38,67 [21,91; NA]	8/28 (28,6%)	NA [8,35; NA]	1,41 [0,53; 3,73] p=0,4898	1,26 [0,64; 2,48] p=0,4983	7,50% [-13,10%; 28,10%] p=0,4763	0,95 [0,42; 2,15] p=0,8947
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,1537								
≤60 ml/min	29/83 (34,9%)	44,09 [32,72; NA]	8/41 (19,5%)	NA [22,05; NA]	2,21 [0,91; 5,42] p=0,0785	1,79 [0,90; 3,56] p=0,0967	15,40% [-0,50%; 31,30%] p=0,0570	1,24 [0,56; 2,76] p=0,5940
>60 ml/min	22/63 (34,9%)	38,67 [21,45; NA]	14/33 (42,4%)	27,43 [6,04; NA]	0,73 [0,31; 1,73] p=0,4731	0,82 [0,49; 1,39] p=0,4642	-7,50% [-28,10%; 13,10%] p=0,4745	0,59 [0,30; 1,18] p=0,1366
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,8430								
normal	47/129 (36,4%)	44,09 [28,58; NA]	19/64 (29,7%)	NA [11,24; NA]	1,36 [0,71; 2,59] p=0,3535	1,23 [0,79; 1,91] p=0,3623	6,70% [-7,20%; 20,70%] p=0,3427	0,85 [0,49; 1,47] p=0,5720
beeinträchtigt	4/17 (23,5%)	38,67 [16,69; NA]	3/10 (30,0%)	22,05 [7,62; NA]	0,72 [0,12; 4,16] p=0,7162	0,78 [0,22; 2,81] p=0,7092	-6,50% [-41,30%; 28,40%] p=0,7158	0,41 [0,08; 2,16] p=0,2952
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4312								
I	16/37 (43,2%)	NA [16,26; NA]	5/19 (26,3%)	NA [8,41; NA]	2,13 [0,64; 7,16] p=0,2195	1,64 [0,71; 3,80] p=0,2454	16,90% [-8,50%; 42,40%] p=0,1921	1,32 [0,48; 3,66] p=0,5893
II	24/68 (35,3%)	38,67 [22,60; NA]	9/32 (28,1%)	NA [8,80; NA]	1,39 [0,56; 3,49] p=0,4792	1,25 [0,66; 2,38] p=0,4872	7,20% [-12,10%; 26,40%] p=0,4661	0,75 [0,33; 1,67] p=0,4750
III	11/41 (26,8%)	44,09 [21,91; NA]	8/23 (34,8%)	27,43 [6,04; NA]	0,69 [0,23; 2,07] p=0,5074	0,77 [0,36; 1,64] p=0,4998	-8,00% [-31,70%; 15,80%] p=0,5111	0,53 [0,21; 1,36] p=0,1852
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,4145								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
IgG	28/80 (35,0%)	NA [21,91; NA]	12/44 (27,3%)	NA [9,17; NA]	1,44 [0,64; 3,22] p=0,3804	1,28 [0,73; 2,26] p=0,3889	7,70% [-9,10%; 24,50%] p=0,3675	1,09 [0,55; 2,17] p=0,8080
nicht-IgG	16/44 (36,4%)	44,09 [17,81; NA]	6/17 (35,3%)	27,43 [5,58; NA]	1,05 [0,32; 3,37] p=0,9383	1,03 [0,48; 2,19] p=0,9381	1,10% [-25,70%; 27,90%] p=0,9376	0,53 [0,20; 1,38] p=0,1930
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,9331								
Hochrisiko	12/28 (42,9%)	38,67 [11,11; NA]	7/20 (35,0%)	22,05 [5,58; NA]	1,39 [0,43; 4,56] p=0,5871	1,22 [0,59; 2,55] p=0,5889	7,90% [-19,90%; 35,70%] p=0,5796	0,73 [0,27; 1,98] p=0,5399
Standardrisiko	38/117 (32,5%)	44,09 [34,86; NA]	15/54 (27,8%)	NA [11,24; NA]	1,25 [0,61; 2,54] p=0,5379	1,17 [0,71; 1,93] p=0,5425	4,70% [-10,00%; 19,40%] p=0,5295	0,85 [0,46; 1,57] p=0,6089
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7225								
ECOG-PS 0	19/50 (38,0%)	44,09 [26,35; NA]	7/21 (33,3%)	NA [6,04; NA]	1,23 [0,42; 3,58] p=0,7115	1,14 [0,57; 2,30] p=0,7140	4,70% [-19,60%; 28,90%] p=0,7059	0,64 [0,26; 1,60] p=0,3384
ECOG-PS ≥1	32/96 (33,3%)	NA [21,88; NA]	15/53 (28,3%)	27,43 [22,05; NA]	1,27 [0,61; 2,64] p=0,5283	1,18 [0,70; 1,97] p=0,5322	5,00% [-10,30%; 20,40%] p=0,5209	0,91 [0,49; 1,70] p=0,7621
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,1973								
EMA-Population	28/79 (35,4%)	NA [17,84; NA]	16/43 (37,2%)	27,43 [8,35; NA]	0,93 [0,43; 2,00] p=0,8467	0,95 [0,58; 1,55] p=0,8455	-1,80% [-19,70%; 16,10%] p=0,8465	0,74 [0,39; 1,39] p=0,3454
Nicht EMA-Population	23/67 (34,3%)	44,09 [28,58; NA]	6/31 (19,4%)	NA [22,05; NA]	2,18 [0,78; 6,06] p=0,1330	1,77 [0,80; 3,91] p=0,1557	15,00% [-3,00%; 32,90%] p=0,1023	1,19 [0,48; 2,96] p=0,7110
Physische Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
Physische Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	51/146 (34,9%)	44,09 [32,92; NA]	19/74 (25,7%)	NA [18,37; NA]	1,56 [0,84; 2,91] p=0,1649	1,36 [0,87; 2,13] p=0,1736	9,30% [-3,30%; 21,90%] p=0,1477	1,08 [0,63; 1,85] p=0,7913
Physische Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3718								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
<75 Jahre	41/123 (33,3%)	NA [34,07; NA]	17/64 (26,6%)	NA [18,37; NA]	1,38 [0,71; 2,70] p=0,3435	1,25 [0,78; 2,02] p=0,3518	6,80% [-6,90%; 20,40%] p=0,3312	0,91 [0,51; 1,63] p=0,7500
≥75 Jahre	10/23 (43,5%)	32,82 [3,09; NA]	2/10 (20,0%)	NA [2,86; NA]	3,08 [0,53; 17,80] p=0,2045	2,17 [0,58; 8,17] p=0,2504	23,50% [-8,50%; 55,50%] p=0,1506	1,93 [0,41; 8,99] p=0,4046
Physische Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3496								
männlich	31/85 (36,5%)	44,09 [32,82; NA]	10/46 (21,7%)	NA [17,25; NA]	2,07 [0,90; 4,73] p=0,0838	1,68 [0,91; 3,11] p=0,0997	14,70% [-1,00%; 30,40%] p=0,0661	1,34 [0,65; 2,77] p=0,4295
weiblich	20/61 (32,8%)	NA [28,45; NA]	9/28 (32,1%)	22,05 [9,17; NA]	1,03 [0,40; 2,68] p=0,9523	1,02 [0,53; 1,95] p=0,9521	0,60% [-20,30%; 21,60%] p=0,9519	0,73 [0,33; 1,65] p=0,4521
Physische Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,2621								
≤60 ml/min	31/83 (37,3%)	44,09 [28,58; NA]	8/41 (19,5%)	NA [18,37; NA]	2,46 [1,01; 6,00] p=0,0450	1,91 [0,97; 3,78] p=0,0618	17,80% [1,90%; 33,80%] p=0,0287	1,35 [0,61; 3,00] p=0,4541
>60 ml/min	20/63 (31,7%)	NA [28,16; NA]	11/33 (33,3%)	NA [9,13; NA]	0,93 [0,38; 2,28] p=0,8751	0,95 [0,52; 1,74] p=0,8740	-1,60% [-21,40%; 18,20%] p=0,8749	0,77 [0,36; 1,64] p=0,4965
Physische Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,1548								
normal	45/129 (34,9%)	NA [32,82; NA]	18/64 (28,1%)	NA [17,25; NA]	1,37 [0,71; 2,63] p=0,3471	1,24 [0,79; 1,96] p=0,3558	6,80% [-7,00%; 20,50%] p=0,3352	0,88 [0,50; 1,55] p=0,6620
beeinträchtigt	6/17 (35,3%)	32,92 [3,12; NA]	1/10 (10,0%)	NA [22,05; NA]	4,91 [0,50; 48,62] p=0,1552	3,53 [0,49; 25,25] p=0,2090	25,30% [-4,10%; 54,70%] p=0,0913	4,01 [0,47; 33,91] p=0,2025
Physische Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7149								
I	11/37 (29,7%)	NA [28,16; NA]	5/19 (26,3%)	NA [18,37; NA]	1,19 [0,34; 4,10] p=0,7907	1,13 [0,46; 2,78] p=0,7907	3,40% [-21,30%; 28,10%] p=0,7863	0,72 [0,24; 2,10] p=0,5445

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
II	26/68 (38,2%)	34,20 [8,38; NA]	7/32 (21,9%)	NA [17,25; NA]	2,21 [0,84; 5,83] p=0,1063	1,75 [0,85; 3,60] p=0,1291	16,40% [-2,00%; 34,80%] p=0,0814	1,49 [0,63; 3,51] p=0,3623
III	14/41 (34,1%)	44,09 [17,58; NA]	7/23 (30,4%)	NA [8,80; NA]	1,19 [0,40; 3,55] p=0,7634	1,12 [0,53; 2,38] p=0,7636	3,70% [-20,00%; 27,50%] p=0,7594	0,85 [0,34; 2,18] p=0,7435
Physische Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,6973								
IgG	31/80 (38,8%)	NA [10,25; NA]	12/44 (27,3%)	NA [17,25; NA]	1,69 [0,76; 3,76] p=0,2007	1,42 [0,81; 2,48] p=0,2153	11,50% [-5,50%; 28,40%] p=0,1843	1,43 [0,73; 2,80] p=0,3004
nicht-IgG	12/44 (27,3%)	NA [32,92; NA]	3/17 (17,6%)	NA [2,86; NA]	1,75 [0,43; 7,19] p=0,4376	1,54 [0,50; 4,81] p=0,4521	9,60% [-12,80%; 32,00%] p=0,3996	0,88 [0,24; 3,19] p=0,8524
Physische Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,1049								
Hochrisiko	7/28 (25,0%)	NA [28,58; NA]	7/20 (35,0%)	22,05 [6,04; NA]	0,62 [0,18; 2,17] p=0,4571	0,71 [0,30; 1,72] p=0,4518	-10,00% [-36,30%; 16,30%] p=0,4569	0,40 [0,13; 1,26] p=0,1183
Standardrisiko	43/117 (36,8%)	44,09 [28,45; NA]	12/54 (22,2%)	NA [18,37; NA]	2,03 [0,97; 4,28] p=0,0594	1,65 [0,95; 2,87] p=0,0744	14,50% [0,40%; 28,60%] p=0,0437	1,35 [0,71; 2,59] p=0,3607
Physische Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7506								
ECOG-PS 0	22/50 (44,0%)	34,20 [11,20; NA]	7/21 (33,3%)	NA [3,06; NA]	1,57 [0,54; 4,56] p=0,4073	1,32 [0,67; 2,61] p=0,4242	10,70% [-13,70%; 35,10%] p=0,3917	0,92 [0,38; 2,21] p=0,8543
ECOG-PS ≥1	29/96 (30,2%)	NA [32,92; NA]	12/53 (22,6%)	NA [18,37; NA]	1,48 [0,68; 3,22] p=0,3238	1,33 [0,74; 2,39] p=0,3325	7,60% [-7,00%; 22,10%] p=0,3076	1,02 [0,51; 2,04] p=0,9493
Physische Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,4648								
EMA-Population	30/79 (38,0%)	NA [17,97; NA]	11/43 (25,6%)	NA [17,25; NA]	1,78 [0,78; 4,05] p=0,1680	1,48 [0,83; 2,66] p=0,1838	12,40% [-4,50%; 29,30%] p=0,1499	1,25 [0,61; 2,53] p=0,5446

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nicht EMA-Population	21/67 (31,3%)	44,09 [34,07; NA]	8/31 (25,8%)	NA [18,37; NA]	1,31 [0,51; 3,41] p=0,5785	1,22 [0,61; 2,43] p=0,5831	5,50% [-13,50%; 24,50%] p=0,5677	0,77 [0,33; 1,79] p=0,5426
Rollenfunktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
Rollenfunktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	54/146 (37,0%)	NA [33,68; NA]	27/74 (36,5%)	27,43 [8,80; NA]	1,01 [0,57; 1,82] p=0,9596	1,01 [0,70; 1,46] p=0,9594	0,30% [-13,10%; 13,80%] p=0,9593	0,71 [0,43; 1,15] p=0,1615
Rollenfunktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2909								
<75 Jahre	45/123 (36,6%)	NA [33,68; NA]	25/64 (39,1%)	27,43 [7,62; NA]	0,90 [0,48; 1,68] p=0,7405	0,94 [0,64; 1,38] p=0,7383	-2,50% [-17,20%; 12,20%] p=0,7407	0,66 [0,40; 1,10] p=0,1135
≥75 Jahre	9/23 (39,1%)	NA [5,65; NA]	2/10 (20,0%)	NA [2,83; NA]	2,57 [0,44; 14,97] p=0,2914	1,96 [0,51; 7,47] p=0,3264	19,10% [-12,70%; 50,90%] p=0,2386	1,78 [0,38; 8,38] p=0,4631
Rollenfunktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2931								
männlich	34/85 (40,0%)	44,09 [21,75; NA]	15/46 (32,6%)	27,43 [11,24; NA]	1,38 [0,65; 2,93] p=0,4058	1,23 [0,75; 2,00] p=0,4141	7,40% [-9,70%; 24,50%] p=0,3965	0,86 [0,46; 1,62] p=0,6406
weiblich	20/61 (32,8%)	NA [38,60; NA]	12/28 (42,9%)	10,38 [5,65; NA]	0,65 [0,26; 1,63] p=0,3606	0,77 [0,44; 1,34] p=0,3473	-10,10% [-31,90%; 11,70%] p=0,3650	0,63 [0,30; 1,30] p=0,2103
Rollenfunktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,0199								
≤60 ml/min	35/83 (42,2%)	44,09 [17,31; NA]	10/41 (24,4%)	NA [10,38; NA]	2,26 [0,98; 5,21] p=0,0537	1,73 [0,95; 3,13] p=0,0713	17,80% [0,90%; 34,70%] p=0,0392	1,33 [0,65; 2,71] p=0,4381
>60 ml/min	19/63 (30,2%)	NA [27,73; NA]	17/33 (51,5%)	11,01 [3,09; NA]	0,41 [0,17; 0,97] p=0,0411	0,58 [0,35; 0,97] p=0,0361	-21,40% [-41,80%; -0,90%] p=0,0409	0,41 [0,21; 0,83] p=0,0126
Rollenfunktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,1473								
normal	47/129 (36,4%)	NA [33,68; NA]	20/64 (31,3%)	27,43 [11,24; NA]	1,26 [0,67; 2,39] p=0,4775	1,17 [0,76; 1,79] p=0,4831	5,20% [-8,90%; 19,30%] p=0,4701	0,89 [0,52; 1,52] p=0,6647

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
beeinträchtigt	7/17 (41,2%)	27,73 [2,89; NA]	7/10 (70,0%)	2,89 [2,73; NA]	0,30 [0,06; 1,58] p=0,1555	0,59 [0,29; 1,18] p=0,1363	-28,80% [-65,60%; 8,00%] p=0,1247	0,37 [0,11; 1,19] p=0,0957
Rollenfunktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0719								
I	16/37 (43,2%)	NA [5,82; NA]	8/19 (42,1%)	11,24 [2,89; NA]	1,05 [0,34; 3,21] p=0,9356	1,03 [0,54; 1,96] p=0,9353	1,10% [-26,20%; 28,50%] p=0,9350	0,76 [0,32; 1,81] p=0,5365
II	25/68 (36,8%)	NA [17,31; NA]	6/32 (18,8%)	NA [NA; NA]	2,52 [0,91; 6,95] p=0,0706	1,96 [0,89; 4,30] p=0,0930	18,00% [0,30%; 35,70%] p=0,0464	1,66 [0,67; 4,14] p=0,2768
III	13/41 (31,7%)	44,09 [33,68; NA]	13/23 (56,5%)	10,38 [2,86; 27,43]	0,36 [0,12; 1,02] p=0,0543	0,56 [0,32; 1,00] p=0,0487	-24,80% [-49,60%; 0,00%] p=0,0495	0,33 [0,14; 0,74] p=0,0075
Rollenfunktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,1167								
IgG	31/80 (38,8%)	NA [8,31; NA]	15/44 (34,1%)	NA [8,80; NA]	1,22 [0,57; 2,64] p=0,6088	1,14 [0,69; 1,86] p=0,6118	4,70% [-13,00%; 22,30%] p=0,6041	1,09 [0,58; 2,03] p=0,7891
nicht-IgG	14/44 (31,8%)	NA [27,73; NA]	7/17 (41,2%)	27,43 [2,82; NA]	0,67 [0,21; 2,12] p=0,4939	0,77 [0,38; 1,58] p=0,4791	-9,40% [-36,50%; 17,80%] p=0,4992	0,33 [0,12; 0,90] p=0,0294
Rollenfunktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,8242								
Hochrisiko	9/28 (32,1%)	NA [5,65; NA]	6/20 (30,0%)	27,43 [3,71; NA]	1,10 [0,32; 3,83] p=0,8758	1,07 [0,45; 2,53] p=0,8749	2,10% [-24,40%; 28,60%] p=0,8741	0,92 [0,32; 2,65] p=0,8827
Standardrisiko	44/117 (37,6%)	44,09 [27,40; NA]	21/54 (38,9%)	11,89 [7,62; NA]	0,95 [0,49; 1,84] p=0,8728	0,97 [0,64; 1,45] p=0,8720	-1,30% [-17,00%; 14,40%] p=0,8727	0,71 [0,41; 1,21] p=0,2075
Rollenfunktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1347								
ECOG-PS 0	25/50 (50,0%)	38,60 [5,68; NA]	7/21 (33,3%)	NA [5,65; NA]	2,00 [0,69; 5,79] p=0,2009	1,50 [0,77; 2,92] p=0,2323	16,70% [-7,80%; 41,10%] p=0,1818	1,27 [0,54; 3,01] p=0,5886

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
ECOG-PS \geq 1	29/96 (30,2%)	NA [NA; NA]	20/53 (37,7%)	11,89 [7,62; NA]	0,71 [0,35; 1,45] p=0,3507	0,80 [0,51; 1,27] p=0,3436	-7,50% [-23,50%; 8,40%] p=0,3552	0,55 [0,31; 1,00] p=0,0484
Rollenfunktion erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,7074								
EMA-Population	30/79 (38,0%)	NA [10,41; NA]	18/43 (41,9%)	11,24 [7,62; NA]	0,85 [0,40; 1,81] p=0,6759	0,91 [0,58; 1,42] p=0,6721	-3,90% [-22,10%; 14,30%] p=0,6759	0,69 [0,38; 1,28] p=0,2390
Nicht EMA-Population	24/67 (35,8%)	44,09 [38,60; NA]	9/31 (29,0%)	NA [3,71; NA]	1,36 [0,54; 3,43] p=0,5106	1,23 [0,65; 2,33] p=0,5179	6,80% [-12,90%; 26,50%] p=0,4989	0,89 [0,41; 1,94] p=0,7621
Emotionale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10								
Emotionale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	45/146 (30,8%)	NA [33,71; NA]	15/74 (20,3%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,90; 3,39] p=0,1007	1,53 [0,90; 2,58] p=0,1133	10,60% [-1,30%; 22,50%] p=0,0821	1,01 [0,55; 1,85] p=0,9723
Emotionale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9853								
<75 Jahre	36/123 (29,3%)	NA [38,44; NA]	15/64 (23,4%)	NA [17,28; NA]	1,35 [0,67; 2,71] p=0,3969	1,25 [0,74; 2,10] p=0,4034	5,80% [-7,30%; 19,00%] p=0,3840	0,90 [0,49; 1,67] p=0,7465
\geq 75 Jahre	9/23 (39,1%)	32,76 [8,54; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	39,10% [19,20%; 59,10%] p=0,0001	NA [NA; NA] NA
Emotionale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4708								
männlich	21/85 (24,7%)	NA [44,09; NA]	6/46 (13,0%)	NA [NA; NA]	2,19 [0,81; 5,88] p=0,1166	1,89 [0,82; 4,36] p=0,1330	11,70% [-1,70%; 25,00%] p=0,0874	1,41 [0,56; 3,55] p=0,4646
weiblich	24/61 (39,3%)	32,76 [27,17; NA]	9/28 (32,1%)	NA [8,80; NA]	1,37 [0,53; 3,52] p=0,5160	1,22 [0,66; 2,28] p=0,5240	7,20% [-14,00%; 28,40%] p=0,5056	0,79 [0,36; 1,72] p=0,5459
Emotionale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,4177								
\leq 60 ml/min	25/83 (30,1%)	44,09 [38,44; NA]	9/41 (22,0%)	NA [17,28; NA]	1,53 [0,64; 3,68] p=0,3394	1,37 [0,71; 2,67] p=0,3501	8,20% [-7,90%; 24,20%] p=0,3188	0,91 [0,42; 1,99] p=0,8212

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
>60 ml/min	20/63 (31,7%)	NA [27,17; NA]	6/33 (18,2%)	NA [NA; NA]	2,09 [0,75; 5,87] p=0,1577	1,75 [0,78; 3,92] p=0,1771	13,60% [-3,90%; 31,00%] p=0,1281	1,27 [0,50; 3,23] p=0,6215
Emotionale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,2883								
normal	40/129 (31,0%)	NA [33,71; NA]	14/64 (21,9%)	NA [17,28; NA]	1,60 [0,80; 3,23] p=0,1844	1,42 [0,83; 2,41] p=0,1967	9,10% [-3,80%; 22,00%] p=0,1651	0,93 [0,50; 1,75] p=0,8282
beeinträchtigt	5/17 (29,4%)	32,76 [8,74; NA]	1/10 (10,0%)	NA [5,68; NA]	3,75 [0,37; 37,95] p=0,2503	2,94 [0,40; 21,73] p=0,2904	19,40% [-9,10%; 48,00%] p=0,1826	2,91 [0,34; 25,10] p=0,3314
Emotionale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1259								
I	12/37 (32,4%)	NA [28,35; NA]	5/19 (26,3%)	NA [5,68; NA]	1,34 [0,39; 4,61] p=0,6404	1,23 [0,51; 2,98] p=0,6433	6,10% [-18,80%; 31,00%] p=0,6301	0,89 [0,31; 2,56] p=0,8273
II	21/68 (30,9%)	NA [32,76; NA]	2/32 (6,3%)	NA [NA; NA]	6,70 [1,46; 30,67] p=0,0066	4,94 [1,23; 19,80] p=0,0241	24,60% [10,80%; 38,40%] p=0,0005	3,20 [0,73; 14,02] p=0,1230
III	12/41 (29,3%)	44,09 [21,45; NA]	8/23 (34,8%)	NA [8,84; NA]	0,78 [0,26; 2,31] p=0,6505	0,84 [0,40; 1,75] p=0,6451	-5,50% [-29,40%; 18,40%] p=0,6516	0,65 [0,26; 1,62] p=0,3501
Emotionale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,5863								
IgG	25/80 (31,3%)	NA [27,76; NA]	10/44 (22,7%)	NA [11,37; NA]	1,54 [0,66; 3,61] p=0,3150	1,37 [0,73; 2,59] p=0,3252	8,50% [-7,50%; 24,50%] p=0,2969	1,21 [0,57; 2,55] p=0,6179
nicht-IgG	14/44 (31,8%)	44,09 [28,35; NA]	2/17 (11,8%)	NA [5,65; NA]	3,50 [0,70; 17,44] p=0,1134	2,70 [0,69; 10,66] p=0,1552	20,10% [-0,50%; 40,60%] p=0,0563	1,53 [0,34; 6,84] p=0,5739
Emotionale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10, Subgruppe: Zytopenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,7060								
Hochrisiko	11/28 (39,3%)	28,42 [16,56; NA]	4/20 (20,0%)	NA [11,37; NA]	2,59 [0,68; 9,81] p=0,1596	1,96 [0,73; 5,29] p=0,1814	19,30% [-5,90%; 44,50%] p=0,1335	0,95 [0,28; 3,26] p=0,9385

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Standardrisiko	34/117 (29,1%)	NA [38,44; NA]	11/54 (20,4%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,74; 3,47] p=0,2317	1,43 [0,78; 2,60] p=0,2447	8,70% [-4,80%; 22,20%] p=0,2081	1,09 [0,55; 2,18] p=0,7989
Emotionale Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9703								
ECOG-PS 0	22/50 (44,0%)	38,44 [16,56; NA]	6/21 (28,6%)	NA [8,84; NA]	1,96 [0,65; 5,90] p=0,2280	1,54 [0,73; 3,24] p=0,2560	15,40% [-8,30%; 39,10%] p=0,2023	0,98 [0,39; 2,48] p=0,9594
ECOG-PS ≥1	23/96 (24,0%)	NA [NA; NA]	9/53 (17,0%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,65; 3,63] p=0,3224	1,41 [0,70; 2,82] p=0,3308	7,00% [-6,30%; 20,20%] p=0,3014	1,00 [0,46; 2,21] p=0,9940
Emotionale Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,2506								
EMA-Population	23/79 (29,1%)	NA [28,42; NA]	6/43 (14,0%)	NA [NA; NA]	2,53 [0,94; 6,82] p=0,0613	2,09 [0,92; 4,73] p=0,0781	15,20% [0,80%; 29,60%] p=0,0392	1,50 [0,60; 3,75] p=0,3880
Nicht EMA-Population	22/67 (32,8%)	44,09 [33,02; NA]	9/31 (29,0%)	NA [9,17; NA]	1,20 [0,47; 3,02] p=0,7080	1,13 [0,59; 2,16] p=0,7097	3,80% [-15,70%; 23,30%] p=0,7028	0,77 [0,35; 1,69] p=0,5076
Kognitive Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
Kognitive Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	76/146 (52,1%)	16,62 [8,77; 28,35]	29/74 (39,2%)	20,37 [8,35; NA]	1,68 [0,95; 2,97] p=0,0723	1,33 [0,96; 1,84] p=0,0874	12,90% [-0,90%; 26,70%] p=0,0676	0,98 [0,63; 1,53] p=0,9482
Kognitive Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2503								
<75 Jahre	63/123 (51,2%)	17,31 [10,25; 28,45]	27/64 (42,2%)	11,37 [7,62; NA]	1,44 [0,78; 2,65] p=0,2421	1,21 [0,87; 1,70] p=0,2559	9,00% [-5,90%; 24,00%] p=0,2373	0,95 [0,60; 1,50] p=0,8134
≥75 Jahre	13/23 (56,5%)	8,77 [2,92; NA]	2/10 (20,0%)	NA [2,83; NA]	5,20 [0,90; 30,08] p=0,0565	2,83 [0,78; 10,27] p=0,1146	36,50% [4,50%; 68,50%] p=0,0254	2,16 [0,47; 9,80] p=0,3196
Kognitive Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5793								
männlich	40/85 (47,1%)	20,80 [10,41; 49,54]	15/46 (32,6%)	27,43 [11,07; NA]	1,84 [0,87; 3,89] p=0,1111	1,44 [0,90; 2,31] p=0,1283	14,50% [-2,80%; 31,70%] p=0,0998	1,17 [0,64; 2,15] p=0,6042

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
weiblich	36/61 (59,0%)	9,10 [5,72; 22,67]	14/28 (50,0%)	7,62 [3,71; NA]	1,44 [0,59; 3,54] p=0,4286	1,18 [0,77; 1,81] p=0,4449	9,00% [-13,20%; 31,30%] p=0,4272	0,91 [0,48; 1,70] p=0,7580
Kognitive Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,5395								
≤60 ml/min	45/83 (54,2%)	17,31 [8,38; NA]	14/41 (34,1%)	NA [8,35; NA]	2,28 [1,05; 4,96] p=0,0360	1,59 [0,99; 2,54] p=0,0532	20,10% [2,00%; 38,10%] p=0,0292	1,22 [0,67; 2,25] p=0,5177
>60 ml/min	31/63 (49,2%)	16,43 [5,65; 32,76]	15/33 (45,5%)	20,37 [3,71; NA]	1,16 [0,50; 2,71] p=0,7281	1,08 [0,69; 1,70] p=0,7298	3,80% [-17,20%; 24,80%] p=0,7262	0,89 [0,47; 1,67] p=0,7147
Kognitive Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,5436								
normal	69/129 (53,5%)	16,36 [8,41; 28,35]	24/64 (37,5%)	20,37 [8,35; NA]	1,92 [1,04; 3,54] p=0,0369	1,43 [1,00; 2,03] p=0,0498	16,00% [1,30%; 30,60%] p=0,0325	1,10 [0,68; 1,76] p=0,6962
beeinträchtigt	7/17 (41,2%)	32,76 [8,35; NA]	5/10 (50,0%)	7,62 [2,83; NA]	0,70 [0,14; 3,37] p=0,6619	0,82 [0,35; 1,91] p=0,6508	-8,80% [-47,70%; 30,00%] p=0,6560	0,70 [0,22; 2,24] p=0,5523
Kognitive Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1418								
I	15/37 (40,5%)	NA [20,80; NA]	6/19 (31,6%)	NA [5,68; NA]	1,48 [0,46; 4,75] p=0,5157	1,28 [0,59; 2,77] p=0,5240	9,00% [-17,30%; 35,20%] p=0,5028	0,99 [0,38; 2,56] p=0,9791
II	42/68 (61,8%)	8,41 [5,55; 22,60]	10/32 (31,3%)	NA [7,62; NA]	3,55 [1,46; 8,68] p=0,0046	1,98 [1,14; 3,42] p=0,0146	30,50% [10,70%; 50,30%] p=0,0025	1,63 [0,80; 3,31] p=0,1779
III	19/41 (46,3%)	11,93 [8,28; NA]	13/23 (56,5%)	10,38 [3,09; 27,43]	0,66 [0,24; 1,86] p=0,4381	0,82 [0,50; 1,33] p=0,4239	-10,20% [-35,50%; 15,20%] p=0,4315	0,60 [0,29; 1,23] p=0,1641
Kognitive Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,8592								
IgG	46/80 (57,5%)	8,77 [5,58; 17,31]	20/44 (45,5%)	10,38 [5,65; NA]	1,62 [0,77; 3,40] p=0,2002	1,26 [0,87; 1,84] p=0,2186	12,00% [-6,20%; 30,30%] p=0,1963	1,16 [0,68; 1,97] p=0,5933

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
nicht-IgG	18/44 (40,9%)	44,09 [21,88; NA]	4/17 (23,5%)	27,43 [11,07; NA]	2,25 [0,63; 8,02] p=0,2088	1,74 [0,69; 4,40] p=0,2425	17,40% [-7,50%; 42,20%] p=0,1705	1,06 [0,35; 3,20] p=0,9143
Kognitive Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,1623								
Hochrisiko	12/28 (42,9%)	32,76 [8,41; NA]	9/20 (45,0%)	11,37 [3,71; NA]	0,92 [0,29; 2,91] p=0,8839	0,95 [0,50; 1,82] p=0,8824	-2,10% [-30,60%; 26,30%] p=0,8828	0,51 [0,20; 1,30] p=0,1596
Standardrisiko	64/117 (54,7%)	16,33 [8,35; 22,60]	20/54 (37,0%)	20,37 [8,35; NA]	2,05 [1,06; 3,98] p=0,0322	1,48 [1,00; 2,17] p=0,0470	17,70% [1,90%; 33,40%] p=0,0277	1,29 [0,77; 2,15] p=0,3300
Kognitive Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,8980								
ECOG-PS 0	32/50 (64,0%)	11,89 [5,55; 21,95]	10/21 (47,6%)	11,37 [2,89; NA]	1,96 [0,70; 5,49] p=0,2032	1,34 [0,82; 2,20] p=0,2412	16,40% [-8,80%; 41,50%] p=0,2020	0,98 [0,47; 2,03] p=0,9588
ECOG-PS ≥1	44/96 (45,8%)	22,67 [9,10; NA]	19/53 (35,8%)	27,43 [8,35; NA]	1,51 [0,76; 3,02] p=0,2392	1,28 [0,84; 1,95] p=0,2524	10,00% [-6,30%; 26,30%] p=0,2302	1,04 [0,60; 1,79] p=0,8997
Kognitive Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,3448								
EMA-Population	43/79 (54,4%)	10,41 [5,65; 28,45]	16/43 (37,2%)	27,43 [7,62; NA]	2,02 [0,94; 4,31] p=0,0701	1,46 [0,94; 2,27] p=0,0884	17,20% [-0,90%; 35,40%] p=0,0629	1,32 [0,74; 2,37] p=0,3520
Nicht EMA-Population	33/67 (49,3%)	22,60 [11,89; NA]	13/31 (41,9%)	11,37 [5,68; NA]	1,34 [0,57; 3,17] p=0,5018	1,18 [0,73; 1,90] p=0,5115	7,30% [-13,80%; 28,40%] p=0,4966	0,83 [0,43; 1,60] p=0,5834
Soziale Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10								
Soziale Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	71/146 (48,6%)	21,88 [11,24; 33,61]	28/74 (37,8%)	21,52 [8,35; NA]	1,53 [0,86; 2,71] p=0,1439	1,27 [0,91; 1,79] p=0,1592	10,40% [-3,30%; 24,20%] p=0,1379	0,90 [0,57; 1,43] p=0,6672
Soziale Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2057								
<75 Jahre	57/123 (46,3%)	22,67 [15,28; 44,09]	26/64 (40,6%)	21,52 [7,62; NA]	1,26 [0,69; 2,33] p=0,4566	1,14 [0,80; 1,62] p=0,4635	5,70% [-9,20%; 20,60%] p=0,4525	0,84 [0,52; 1,35] p=0,4694

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥75 Jahre	14/23 (60,9%)	8,44 [2,92; 33,61]	2/10 (20,0%)	NA [2,83; NA]	6,22 [1,07; 36,21] p=0,0335	3,04 [0,84; 10,97] p=0,0889	40,90% [9,10%; 72,70%] p=0,0118	2,41 [0,54; 10,76] p=0,2479
Soziale Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1695								
männlich	43/85 (50,6%)	21,82 [8,44; 33,61]	15/46 (32,6%)	27,43 [9,13; NA]	2,12 [1,00; 4,47] p=0,0488	1,55 [0,97; 2,47] p=0,0645	18,00% [0,80%; 35,20%] p=0,0407	1,22 [0,67; 2,23] p=0,5119
weiblich	28/61 (45,9%)	27,17 [9,17; NA]	13/28 (46,4%)	8,80 [5,65; NA]	0,98 [0,40; 2,40] p=0,9633	0,99 [0,61; 1,60] p=0,9630	-0,50% [-22,80%; 21,80%] p=0,9631	0,66 [0,34; 1,31] p=0,2370
Soziale Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,6317								
≤60 ml/min	43/83 (51,8%)	17,97 [8,31; 44,09]	15/41 (36,6%)	NA [5,65; NA]	1,86 [0,86; 4,01] p=0,1114	1,42 [0,90; 2,23] p=0,1325	15,20% [-3,00%; 33,50%] p=0,1020	1,11 [0,61; 2,02] p=0,7382
>60 ml/min	28/63 (44,4%)	27,17 [11,07; NA]	13/33 (39,4%)	21,52 [7,62; NA]	1,23 [0,52; 2,90] p=0,6365	1,13 [0,68; 1,87] p=0,6398	5,10% [-15,60%; 25,80%] p=0,6325	0,79 [0,40; 1,56] p=0,5029
Soziale Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,5316								
normal	65/129 (50,4%)	21,82 [11,07; 33,61]	23/64 (35,9%)	27,43 [8,80; NA]	1,81 [0,98; 3,35] p=0,0584	1,40 [0,97; 2,03] p=0,0728	14,50% [-0,10%; 29,00%] p=0,0521	1,02 [0,62; 1,66] p=0,9449
beeinträchtigt	6/17 (35,3%)	32,92 [2,89; NA]	5/10 (50,0%)	11,24 [2,83; NA]	0,55 [0,11; 2,67] p=0,4611	0,71 [0,29; 1,73] p=0,4449	-14,70% [-53,10%; 23,70%] p=0,4532	0,69 [0,20; 2,35] p=0,5521
Soziale Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1837								
I	21/37 (56,8%)	15,28 [3,02; NA]	9/19 (47,4%)	11,24 [4,63; NA]	1,46 [0,48; 4,43] p=0,5086	1,20 [0,69; 2,08] p=0,5202	9,40% [-18,20%; 36,90%] p=0,5041	1,08 [0,49; 2,38] p=0,8509
II	31/68 (45,6%)	32,89 [9,17; NA]	7/32 (21,9%)	NA [NA; NA]	2,99 [1,14; 7,85] p=0,0234	2,08 [1,03; 4,21] p=0,0410	23,70% [5,10%; 42,30%] p=0,0124	1,55 [0,67; 3,64] p=0,3088

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
III	19/41 (46,3%)	17,97 [8,41; NA]	12/23 (52,2%)	9,13 [2,83; NA]	0,79 [0,28; 2,20] p=0,6567	0,89 [0,53; 1,48] p=0,6496	-5,80% [-31,30%; 19,70%] p=0,6538	0,56 [0,27; 1,17] p=0,1238
Soziale Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,5933								
IgG	36/80 (45,0%)	21,81 [8,44; NA]	18/44 (40,9%)	21,52 [7,62; NA]	1,18 [0,56; 2,49] p=0,6615	1,10 [0,72; 1,69] p=0,6639	4,10% [-14,10%; 22,30%] p=0,6589	0,95 [0,53; 1,69] p=0,8635
nicht-IgG	23/44 (52,3%)	27,17 [11,93; 44,09]	5/17 (29,4%)	27,43 [2,82; NA]	2,63 [0,79; 8,72] p=0,1111	1,78 [0,81; 3,91] p=0,1530	22,90% [-3,30%; 49,10%] p=0,0873	1,08 [0,41; 2,89] p=0,8700
Soziale Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,7084								
Hochrisiko	12/28 (42,9%)	22,67 [8,21; NA]	6/20 (30,0%)	27,43 [11,17; NA]	1,75 [0,52; 5,89] p=0,3694	1,43 [0,65; 3,16] p=0,3789	12,90% [-14,30%; 40,00%] p=0,3540	1,11 [0,41; 3,01] p=0,8437
Standardrisiko	58/117 (49,6%)	21,82 [11,07; 33,61]	22/54 (40,7%)	11,24 [5,65; NA]	1,43 [0,74; 2,75] p=0,2834	1,22 [0,84; 1,76] p=0,2986	8,80% [-7,10%; 24,80%] p=0,2772	0,92 [0,56; 1,52] p=0,7395
Soziale Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5195								
ECOG-PS 0	32/50 (64,0%)	15,28 [8,41; 33,02]	9/21 (42,9%)	21,52 [3,06; NA]	2,37 [0,84; 6,70] p=0,1022	1,49 [0,87; 2,55] p=0,1424	21,10% [-3,90%; 46,10%] p=0,0974	1,08 [0,50; 2,30] p=0,8498
ECOG-PS ≥1	39/96 (40,6%)	32,89 [11,14; NA]	19/53 (35,8%)	27,43 [7,62; NA]	1,22 [0,61; 2,45] p=0,5684	1,13 [0,73; 1,75] p=0,5720	4,80% [-11,40%; 21,00%] p=0,5639	0,88 [0,50; 1,55] p=0,6677
Soziale Funktion erste Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,6461								
EMA-Population	37/79 (46,8%)	22,67 [8,41; NA]	15/43 (34,9%)	27,43 [8,35; NA]	1,64 [0,76; 3,54] p=0,2041	1,34 [0,84; 2,15] p=0,2203	12,00% [-6,00%; 30,00%] p=0,1931	1,07 [0,58; 1,98] p=0,8291
Nicht EMA-Population	34/67 (50,7%)	21,82 [9,17; NA]	13/31 (41,9%)	16,38 [5,58; NA]	1,43 [0,60; 3,37] p=0,4192	1,21 [0,75; 1,95] p=0,4330	8,80% [-12,30%; 29,90%] p=0,4130	0,87 [0,45; 1,68] p=0,6825

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Verträglichkeit – UE-GesamtratenTabelle 4-248 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE*, Studie OCTANS

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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: Gesamt								
Gesamt	144/144 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,07]	71/71 (100,0%)	0,16 [0,10; 0,20]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,71 [1,22; 2,40] p=0,0020
Jegliche UE, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8120								
<75 Jahre	122/122 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,07]	63/63 (100,0%)	0,16 [0,10; 0,20]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,56 [1,09; 2,22] p=0,0146
≥75 Jahre	22/22 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,10]	8/8 (100,0%)	0,16 [0,03; 0,26]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,74 [0,67; 4,49] p=0,2531
Jegliche UE, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7342								
männlich	84/84 (100,0%)	0,03 [NA; NA]	45/45 (100,0%)	0,16 [0,10; 0,20]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,69 [1,10; 2,60] p=0,0166
weiblich	60/60 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,10]	26/26 (100,0%)	0,13 [0,07; 0,20]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,52 [0,89; 2,59] p=0,1265
Jegliche UE, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,8339								
≤60 ml/min	83/83 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,07]	39/39 (100,0%)	0,13 [0,07; 0,20]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,54 [0,99; 2,41] p=0,0576
>60 ml/min	61/61 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,10]	32/32 (100,0%)	0,18 [0,10; 0,23]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,63 [0,99; 2,68] p=0,0535
Jegliche UE, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,2681								
normal	128/128 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,07]	61/61 (100,0%)	0,16 [0,10; 0,20]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,49 [1,04; 2,12] p=0,0285

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	16/16 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,10]	10/10 (100,0%)	0,18 [0,03; 0,26]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,40 [1,43; 13,54] p=0,0099
Jegliche UE, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7466								
I	37/37 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,16]	18/18 (100,0%)	0,16 [0,13; 0,23]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,19 [0,61; 2,33] p=0,6043
II	67/67 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,07]	30/30 (100,0%)	0,13 [0,07; 0,20]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,93 [1,15; 3,25] p=0,0129
III	40/40 (100,0%)	0,05 [0,03; 0,10]	23/23 (100,0%)	0,16 [0,10; 0,20]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,77 [0,97; 3,22] p=0,0606
Jegliche UE, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,2629								
IgG	78/78 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,10]	43/43 (100,0%)	0,16 [0,07; 0,20]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,24 [0,81; 1,91] p=0,3126
nicht-IgG	44/44 (100,0%)	0,03 [NA; NA]	16/16 (100,0%)	0,16 [0,10; 0,20]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,38 [1,17; 4,82] p=0,0162
Jegliche UE, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,6141								
Hochrisiko	28/28 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,16]	19/19 (100,0%)	0,16 [0,13; 0,23]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,32 [0,67; 2,61] p=0,4164
Standardrisiko	115/115 (100,0%)	0,03 [NA; NA]	52/52 (100,0%)	0,13 [0,07; 0,20]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,65 [1,12; 2,43] p=0,0110
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3175								
ECOG-PS 0	50/50 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,07]	20/20 (100,0%)	0,16 [0,07; 0,20]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,27 [0,68; 2,37] p=0,4565

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ECOG-PS \geq 1	94/94 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,07]	51/51 (100,0%)	0,16 [0,10; 0,20]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,92 [1,28; 2,87] p=0,0016
Jegliche UE, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,9683								
EMA-Population	77/77 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,07]	41/41 (100,0%)	0,16 [0,10; 0,20]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,61 [1,03; 2,51] p=0,0380
Nicht EMA- Population	67/67 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,07]	30/30 (100,0%)	0,16 [0,07; 0,20]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,57 [0,95; 2,59] p=0,0772
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3)								
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	133/144 (92,4%)	0,38 [0,26; 0,46]	61/71 (85,9%)	0,66 [0,33; 0,82]	1,98 [0,79; 4,96] p=0,1364	1,07 [0,97; 1,19] p=0,1794	6,40% [-2,80%; 15,60%] p=0,1709	1,32 [0,96; 1,82] p=0,0836
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8576								
<75 Jahre	112/122 (91,8%)	0,36 [0,26; 0,46]	54/63 (85,7%)	0,66 [0,33; 0,92]	1,87 [0,72; 4,86] p=0,1973	1,07 [0,96; 1,20] p=0,2376	6,10% [-3,80%; 16,00%] p=0,2288	1,36 [0,97; 1,90] p=0,0707
\geq 75 Jahre	21/22 (95,5%)	0,39 [0,26; 0,53]	7/8 (87,5%)	0,54 [0,03; 5,78]	3,00 [0,17; 54,57] p=0,4476	1,09 [0,83; 1,44] p=0,5386	8,00% [-16,60%; 32,50%] p=0,5248	1,28 [0,52; 3,13] p=0,5873
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7440								
männlich	81/84 (96,4%)	0,36 [0,26; 0,46]	39/45 (86,7%)	0,39 [0,26; 0,72]	4,15 [0,99; 17,49] p=0,0388	1,11 [0,98; 1,26] p=0,0858	9,80% [-0,90%; 20,50%] p=0,0736	1,27 [0,85; 1,88] p=0,2378
weiblich	52/60 (86,7%)	0,39 [0,23; 0,49]	22/26 (84,6%)	0,77 [0,26; 3,38]	1,18 [0,32; 4,33] p=0,8021	1,02 [0,85; 1,24] p=0,8064	2,10% [-14,30%; 18,40%] p=0,8054	1,48 [0,89; 2,47] p=0,1349
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,7698								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≤60 ml/min	74/83 (89,2%)	0,39 [0,26; 0,46]	32/39 (82,1%)	0,66 [0,26; 1,41]	1,80 [0,62; 5,25] p=0,2802	1,09 [0,92; 1,28] p=0,3234	7,10% [-6,70%; 20,90%] p=0,3121	1,27 [0,83; 1,96] p=0,2662
>60 ml/min	59/61 (96,7%)	0,33 [0,23; 0,46]	29/32 (90,6%)	0,62 [0,23; 0,76]	3,05 [0,48; 19,28] p=0,2181	1,07 [0,95; 1,20] p=0,2902	6,10% [-4,90%; 17,10%] p=0,2793	1,49 [0,94; 2,37] p=0,0879
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,3416								
normal	118/128 (92,2%)	0,36 [0,26; 0,46]	51/61 (83,6%)	0,59 [0,33; 0,82]	2,31 [0,91; 5,90] p=0,0737	1,10 [0,98; 1,25] p=0,1166	8,60% [-1,80%; 19,00%] p=0,1055	1,42 [1,01; 2,00] p=0,0412
beeinträchtigt	15/16 (93,8%)	0,43 [0,20; 1,18]	10/10 (100,0%)	0,69 [0,16; 0,95]	NA [NA; NA] NA	0,94 [0,83; 1,06] p=0,3174	-6,30% [-18,10%; 5,60%] p=0,3017	0,78 [0,34; 1,82] p=0,5669
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3208								
I	31/37 (83,8%)	0,56 [0,46; 6,21]	14/18 (77,8%)	3,55 [0,95; 5,78]	1,48 [0,36; 6,07] p=0,5913	1,08 [0,81; 1,43] p=0,6086	6,00% [-16,60%; 28,60%] p=0,6022	1,31 [0,68; 2,50] p=0,4200
II	63/67 (94,0%)	0,26 [0,23; 0,39]	29/30 (96,7%)	0,31 [0,26; 0,66]	0,54 [0,06; 5,08] p=0,5892	0,97 [0,89; 1,06] p=0,5459	-2,60% [-11,20%; 5,90%] p=0,5465	1,04 [0,66; 1,65] p=0,8551
III	39/40 (97,5%)	0,33 [0,23; 0,46]	18/23 (78,3%)	0,36 [0,20; 0,82]	10,83 [1,18; 99,59] p=0,0130	1,25 [1,00; 1,55] p=0,0513	19,20% [1,70%; 36,80%] p=0,0315	1,77 [0,99; 3,19] p=0,0551
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,9069								
IgG	70/78 (89,7%)	0,46 [0,36; 0,53]	36/43 (83,7%)	0,72 [0,33; 0,92]	1,70 [0,57; 5,07] p=0,3380	1,07 [0,92; 1,25] p=0,3693	6,00% [-6,90%; 18,90%] p=0,3611	1,28 [0,85; 1,93] p=0,2442
nicht-IgG	42/44 (95,5%)	0,25 [0,16; 0,43]	15/16 (93,8%)	0,31 [0,23; 0,66]	1,40 [0,12; 16,58] p=0,7905	1,02 [0,88; 1,17] p=0,8036	1,70% [-11,70%; 15,10%] p=0,8026	1,20 [0,65; 2,22] p=0,5666
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,0790								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Hochrisiko	26/28 (92,9%)	0,38 [0,23; 0,46]	19/19 (100,0%)	0,33 [0,20; 0,69]	NA [NA; NA] NA	0,93 [0,84; 1,03] p=0,1574	-7,10% [-16,70%; 2,40%] p=0,1422	0,87 [0,47; 1,60] p=0,6510
Standardrisiko	106/115 (92,2%)	0,36 [0,26; 0,46]	42/52 (80,8%)	0,72 [0,36; 0,95]	2,80 [1,06; 7,39] p=0,0321	1,14 [0,99; 1,32] p=0,0701	11,40% [-0,40%; 23,20%] p=0,0578	1,61 [1,11; 2,33] p=0,0116
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1588								
ECOG-PS 0	49/50 (98,0%)	0,38 [0,23; 0,49]	17/20 (85,0%)	0,82 [0,26; 5,78]	8,65 [0,84; 88,83] p=0,0356	1,15 [0,95; 1,39] p=0,1385	13,00% [-3,10%; 29,10%] p=0,1140	2,04 [1,15; 3,61] p=0,0147
ECOG-PS ≥1	84/94 (89,4%)	0,38 [0,26; 0,46]	44/51 (86,3%)	0,49 [0,26; 0,76]	1,34 [0,48; 3,75] p=0,5824	1,04 [0,91; 1,18] p=0,5955	3,10% [-8,20%; 14,40%] p=0,5928	1,14 [0,78; 1,67] p=0,4907
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,1003								
EMA-Population	68/77 (88,3%)	0,39 [0,26; 0,49]	36/41 (87,8%)	0,49 [0,26; 0,95]	1,05 [0,33; 3,37] p=0,9357	1,01 [0,87; 1,16] p=0,9358	0,50% [-11,80%; 12,80%] p=0,9357	1,04 [0,69; 1,59] p=0,8404
Nicht EMA-Population	65/67 (97,0%)	0,33 [0,23; 0,46]	25/30 (83,3%)	0,69 [0,30; 0,95]	6,50 [1,18; 35,70] p=0,0166	1,16 [0,99; 1,37] p=0,0717	13,70% [-0,30%; 27,60%] p=0,0545	1,88 [1,17; 3,02] p=0,0097
Schwerwiegende UE								
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	75/144 (52,1%)	20,96 [10,64; NA]	28/71 (39,4%)	15,24 [11,79; NA]	1,68 [0,94; 2,99] p=0,0791	1,33 [0,95; 1,85] p=0,0965	12,80% [-1,20%; 26,80%] p=0,0741	1,12 [0,72; 1,75] p=0,6195
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1072								
<75 Jahre	62/122 (50,8%)	29,41 [11,20; NA]	27/63 (42,9%)	15,24 [9,53; NA]	1,38 [0,75; 2,54] p=0,3056	1,19 [0,85; 1,66] p=0,3178	8,00% [-7,10%; 23,10%] p=0,3014	0,94 [0,59; 1,50] p=0,7963
≥75 Jahre	13/22 (59,1%)	6,18 [0,59; NA]	1/8 (12,5%)	NA [0,46; NA]	10,11 [1,05; 97,00] p=0,0261	4,73 [0,73; 30,55] p=0,1028	46,60% [15,80%; 77,40%] p=0,0030	5,58 [0,72; 42,91] p=0,0987

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8661								
männlich	47/84 (56,0%)	18,10 [7,16; NA]	18/45 (40,0%)	15,24 [9,53; NA]	1,91 [0,91; 3,98] p=0,0854	1,40 [0,93; 2,10] p=0,1044	16,00% [-1,90%; 33,80%] p=0,0793	1,11 [0,63; 1,95] p=0,7179
weiblich	28/60 (46,7%)	NA [6,11; NA]	10/26 (38,5%)	NA [7,10; NA]	1,40 [0,55; 3,58] p=0,4842	1,21 [0,70; 2,12] p=0,4957	8,20% [-14,40%; 30,80%] p=0,4760	1,13 [0,54; 2,36] p=0,7397
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline, Interaktion: p=0,3056								
≤60 ml/min	44/83 (53,0%)	20,96 [7,23; NA]	13/39 (33,3%)	15,24 [10,25; NA]	2,26 [1,02; 4,99] p=0,0430	1,59 [0,98; 2,59] p=0,0623	19,70% [1,40%; 38,00%] p=0,0349	1,31 [0,69; 2,49] p=0,4002
>60 ml/min	31/61 (50,8%)	32,33 [7,06; NA]	15/32 (46,9%)	NA [1,51; NA]	1,17 [0,50; 2,76] p=0,7192	1,08 [0,70; 1,69] p=0,7212	3,90% [-17,40%; 25,30%] p=0,7174	0,94 [0,50; 1,77] p=0,8596
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,4238								
normal	66/128 (51,6%)	24,11 [8,48; NA]	25/61 (41,0%)	15,24 [9,53; NA]	1,53 [0,83; 2,84] p=0,1747	1,26 [0,89; 1,78] p=0,1918	10,60% [-4,50%; 25,70%] p=0,1690	1,03 [0,64; 1,65] p=0,9159
beeinträchtigt	9/16 (56,3%)	10,92 [1,15; NA]	3/10 (30,0%)	NA [0,36; NA]	3,00 [0,56; 16,01] p=0,2002	1,88 [0,66; 5,31] p=0,2365	26,30% [-11,10%; 63,60%] p=0,1687	1,96 [0,53; 7,25] p=0,3158
Schwerwiegende UE, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9449								
I	15/37 (40,5%)	NA [17,84; NA]	5/18 (27,8%)	15,24 [11,79; NA]	1,77 [0,52; 6,02] p=0,3603	1,46 [0,63; 3,38] p=0,3782	12,80% [-13,30%; 38,80%] p=0,3369	0,96 [0,33; 2,84] p=0,9461
II	39/67 (58,2%)	11,20 [4,21; NA]	13/30 (43,3%)	NA [1,31; NA]	1,82 [0,76; 4,35] p=0,1767	1,34 [0,85; 2,12] p=0,2054	14,90% [-6,40%; 36,20%] p=0,1712	1,09 [0,57; 2,06] p=0,7977

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
III	21/40 (52,5%)	10,51 [1,15; NA]	10/23 (43,5%)	NA [1,81; NA]	1,44 [0,51; 4,03] p=0,4939	1,21 [0,70; 2,10] p=0,5027	9,00% [-16,50%; 34,50%] p=0,4879	1,23 [0,57; 2,63] p=0,6002
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,9626								
IgG	38/78 (48,7%)	36,27 [7,16; NA]	17/43 (39,5%)	NA [7,10; NA]	1,45 [0,68; 3,09] p=0,3336	1,23 [0,80; 1,90] p=0,3457	9,20% [-9,20%; 27,50%] p=0,3266	1,08 [0,60; 1,94] p=0,7839
nicht-IgG	24/44 (54,5%)	19,32 [6,11; NA]	7/16 (43,8%)	NA [1,68; NA]	1,54 [0,49; 4,88] p=0,4631	1,25 [0,67; 2,31] p=0,4840	10,80% [-17,60%; 39,20%] p=0,4565	0,98 [0,41; 2,34] p=0,9670
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,7314								
Hochrisiko	15/28 (53,6%)	12,42 [1,77; NA]	9/19 (47,4%)	NA [0,92; NA]	1,28 [0,40; 4,12] p=0,6796	1,13 [0,63; 2,03] p=0,6807	6,20% [-22,90%; 35,30%] p=0,6758	1,07 [0,46; 2,48] p=0,8743
Standardrisiko	60/115 (52,2%)	24,11 [10,51; NA]	19/52 (36,5%)	15,24 [11,79; NA]	1,90 [0,97; 3,71] p=0,0617	1,43 [0,96; 2,13] p=0,0799	15,60% [-0,30%; 31,60%] p=0,0548	1,17 [0,69; 1,99] p=0,5562
Schwerwiegende UE, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5657								
ECOG-PS 0	27/50 (54,0%)	20,96 [7,16; NA]	7/20 (35,0%)	NA [9,53; NA]	2,18 [0,74; 6,38] p=0,1537	1,54 [0,81; 2,96] p=0,1908	19,00% [-6,10%; 44,10%] p=0,1372	1,45 [0,62; 3,38] p=0,3931
ECOG-PS ≥1	48/94 (51,1%)	20,60 [7,06; NA]	21/51 (41,2%)	15,24 [7,10; NA]	1,49 [0,75; 2,97] p=0,2566	1,24 [0,84; 1,82] p=0,2709	9,90% [-7,00%; 26,80%] p=0,2506	1,03 [0,60; 1,75] p=0,9186
Schwerwiegende UE, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,6778								
EMA-Population	38/77 (49,4%)	29,41 [7,06; NA]	17/41 (41,5%)	NA [7,75; NA]	1,38 [0,64; 2,96] p=0,4155	1,19 [0,78; 1,83] p=0,4256	7,90% [-10,90%; 26,70%] p=0,4100	1,09 [0,61; 1,96] p=0,7635

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA- Population	37/67 (55,2%)	19,32 [7,16; NA]	11/30 (36,7%)	15,24 [9,53; NA]	2,13 [0,88; 5,16] p=0,0928	1,51 [0,90; 2,53] p=0,1208	18,60% [-2,40%; 39,50%] p=0,0826	1,14 [0,57; 2,28] p=0,7153
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Alter								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
≤60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS ≥1								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Nicht EMA- Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	20/144 (13,9%)	NA [NA; NA]	6/71 (8,5%)	17,48 [17,48; NA]	1,73 [0,66; 4,53] p=0,2592	1,65 [0,68; 4,01] p=0,2725	5,40% [-3,20%; 14,00%] p=0,2221	1,38 [0,55; 3,51] p=0,4953
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,9901								
<75 Jahre	15/122 (12,3%)	NA [NA; NA]	6/63 (9,5%)	17,48 [NA; NA]	1,33 [0,49; 3,62] p=0,5744	1,29 [0,53; 3,17] p=0,5766	2,80% [-6,50%; 12,10%] p=0,5592	1,09 [0,41; 2,86] p=0,8642
≥75 Jahre	5/22 (22,7%)	NA [NA; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,70% [5,20%; 40,20%] p=0,0110	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5203								
männlich	12/84 (14,3%)	NA [NA; NA]	3/45 (6,7%)	17,48 [NA; NA]	2,33 [0,62; 8,74] p=0,2000	2,14 [0,64; 7,20] p=0,2178	7,60% [-2,80%; 18,10%] p=0,1528	1,63 [0,45; 5,99] p=0,4596
weiblich	8/60 (13,3%)	NA [NA; NA]	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,29; 4,85] p=0,8200	1,16 [0,33; 4,01] p=0,8199	1,80% [-13,20%; 16,80%] p=0,8145	1,17 [0,31; 4,42] p=0,8135
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,9015								
≤60 ml/min	10/83 (12,0%)	NA [NA; NA]	3/39 (7,7%)	17,48 [NA; NA]	1,64 [0,43; 6,34] p=0,4689	1,57 [0,46; 5,37] p=0,4756	4,40% [-6,60%; 15,30%] p=0,4338	1,29 [0,34; 4,82] p=0,7062
>60 ml/min	10/61 (16,4%)	NA [NA; NA]	3/32 (9,4%)	NA [NA; NA]	1,90 [0,48; 7,45] p=0,3564	1,75 [0,52; 5,91] p=0,3682	7,00% [-6,70%; 20,70%] p=0,3161	1,56 [0,42; 5,77] p=0,5034
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,8161								
normal	18/128 (14,1%)	NA [NA; NA]	5/61 (8,2%)	17,48 [17,48; NA]	1,83 [0,65; 5,19] p=0,2501	1,72 [0,67; 4,40] p=0,2618	5,90% [-3,30%; 15,00%] p=0,2088	1,44 [0,52; 3,94] p=0,4814

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt	2/16 (12,5%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [0,95; NA]	1,29 [0,10; 16,34] p=0,8490	1,25 [0,13; 12,06] p=0,8470	2,50% [-22,20%; 27,20%] p=0,8425	1,34 [0,12; 14,74] p=0,8131
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4528								
I	1/37 (2,7%)	NA [NA; NA]	1/18 (5,6%)	NA [17,48; NA]	0,47 [0,03; 8,01] p=0,5992	0,49 [0,03; 7,34] p=0,6028	-2,90% [-14,70%; 8,90%] p=0,6356	0,18 [0,01; 4,10] p=0,2846
II	13/67 (19,4%)	NA [NA; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	3,37 [0,71; 15,99] p=0,1107	2,91 [0,70; 12,10] p=0,1417	12,70% [-0,30%; 25,70%] p=0,0551	2,74 [0,61; 12,26] p=0,1871
III	6/40 (15,0%)	NA [NA; NA]	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,27; 5,23] p=0,8321	1,15 [0,32; 4,17] p=0,8315	2,00% [-15,70%; 19,60%] p=0,8281	0,99 [0,24; 4,06] p=0,9845
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,4198								
IgG	8/78 (10,3%)	NA [NA; NA]	4/43 (9,3%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,31; 3,94] p=0,8671	1,10 [0,35; 3,45] p=0,8668	1,00% [-10,00%; 11,90%] p=0,8648	0,98 [0,29; 3,31] p=0,9696
nicht-IgG	8/44 (18,2%)	NA [NA; NA]	1/16 (6,3%)	NA [NA; NA]	3,33 [0,38; 29,03] p=0,2564	2,91 [0,39; 21,46] p=0,2950	11,90% [-4,50%; 28,40%] p=0,1551	2,95 [0,37; 23,58] p=0,3079
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,5812								
Hochrisiko	3/28 (10,7%)	NA [NA; NA]	2/19 (10,5%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,15; 6,77] p=0,9838	1,02 [0,19; 5,53] p=0,9836	0,20% [-17,70%; 18,10%] p=0,9836	1,03 [0,17; 6,24] p=0,9705
Standardrisiko	17/115 (14,8%)	NA [NA; NA]	4/52 (7,7%)	17,48 [NA; NA]	2,08 [0,66; 6,53] p=0,2020	1,92 [0,68; 5,43] p=0,2177	7,10% [-2,60%; 16,80%] p=0,1529	1,59 [0,52; 4,81] p=0,4144
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2977								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
ECOG-PS 0	4/50 (8,0%)	NA [NA; NA]	2/20 (10,0%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,13; 4,65] p=0,7886	0,80 [0,16; 4,03] p=0,7867	-2,00% [-17,10%; 13,10%] p=0,7958	0,76 [0,14; 4,15] p=0,7515
ECOG-PS ≥1	16/94 (17,0%)	NA [NA; NA]	4/51 (7,8%)	17,48 [17,48; NA]	2,41 [0,76; 7,64] p=0,1272	2,17 [0,77; 6,15] p=0,1447	9,20% [-1,40%; 19,80%] p=0,0894	1,85 [0,61; 5,66] p=0,2784
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,0217								
EMA-Population	14/77 (18,2%)	NA [NA; NA]	1/41 (2,4%)	NA [NA; NA]	8,89 [1,13; 70,24] p=0,0149	7,46 [1,02; 54,70] p=0,0482	15,70% [5,90%; 25,60%] p=0,0017	7,42 [0,97; 56,60] p=0,0533
Nicht EMA- Population	6/67 (9,0%)	NA [NA; NA]	5/30 (16,7%)	17,48 [NA; NA]	0,49 [0,14; 1,76] p=0,2707	0,54 [0,18; 1,62] p=0,2710	-7,70% [-22,70%; 7,30%] p=0,3132	0,34 [0,09; 1,24] p=0,1017

Verträglichkeit – UE – SOCTabelle 4-249 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Jegliche UE - Signifikante SOC* (MedDRA), Studie OCTANS

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche UE)								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	109/144 (75,7%)	2,30 [1,22; 4,89]	36/71 (50,7%)	4,40 [2,30; NA]	3,20 [1,73; 5,94] p=0,0002	1,50 [1,17; 1,91] p=0,0012	25,20% [11,90%; 38,60%] p=0,0002	1,51 [1,03; 2,22] p=0,0354
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,7313								
normal	97/128 (75,8%)	1,74 [1,18; 5,62]	31/61 (50,8%)	4,40 [2,30; NA]	3,03 [1,59; 5,77] p=0,0006	1,49 [1,14; 1,95] p=0,0032	25,00% [10,40%; 39,50%] p=0,0008	1,51 [1,00; 2,29] p=0,0487

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
beeinträchtigt	12/16 (75,0%)	3,86 [0,56; 10,48]	5/10 (50,0%)	2,83 [0,16; NA]	3,00 [0,56; 16,07] p=0,2012	1,50 [0,76; 2,96] p=0,2434	25,00% [-12,60%; 62,60%] p=0,1920	1,37 [0,48; 3,92] p=0,5530
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,6886								
<75 Jahre	94/122 (77,0%)	1,68 [1,12; 4,21]	32/63 (50,8%)	4,40 [2,30; NA]	3,25 [1,70; 6,23] p=0,0003	1,52 [1,17; 1,97] p=0,0018	26,30% [11,80%; 40,70%] p=0,0004	1,56 [1,04; 2,35] p=0,0314
≥75 Jahre	15/22 (68,2%)	5,62 [1,22; 33,15]	4/8 (50,0%)	NA [0,16; NA]	2,14 [0,41; 11,17] p=0,3689	1,36 [0,64; 2,88] p=0,4173	18,20% [-21,60%; 57,90%] p=0,3699	1,17 [0,38; 3,60] p=0,7816
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,1983								
Standardrisiko	87/115 (75,7%)	2,69 [1,22; 6,14]	28/52 (53,8%)	3,78 [1,54; NA]	2,66 [1,33; 5,32] p=0,0050	1,41 [1,07; 1,84] p=0,0143	21,80% [6,10%; 37,50%] p=0,0063	1,30 [0,84; 2,01] p=0,2407
Hochrisiko	22/28 (78,6%)	1,35 [0,95; 4,21]	8/19 (42,1%)	NA [0,82; NA]	5,04 [1,40; 18,18] p=0,0115	1,87 [1,06; 3,27] p=0,0295	36,50% [9,60%; 63,40%] p=0,0079	2,70 [1,18; 6,17] p=0,0182
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4679								
ECOG-PS ≥1	74/94 (78,7%)	1,45 [0,95; 3,45]	26/51 (51,0%)	5,42 [1,31; NA]	3,56 [1,70; 7,45] p=0,0006	1,54 [1,16; 2,06] p=0,0032	27,70% [11,70%; 43,80%] p=0,0007	1,65 [1,05; 2,61] p=0,0307
ECOG-PS 0	35/50 (70,0%)	5,36 [1,51; 13,96]	10/20 (50,0%)	4,01 [1,25; NA]	2,33 [0,80; 6,77] p=0,1173	1,40 [0,87; 2,25] p=0,1644	20,00% [-5,30%; 45,30%] p=0,1217	1,22 [0,59; 2,49] p=0,5946
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6698								
männlich	59/84 (70,2%)	4,89 [1,08; 13,67]	19/45 (42,2%)	NA [2,83; NA]	3,23 [1,52; 6,87] p=0,0020	1,66 [1,15; 2,41] p=0,0069	28,00% [10,60%; 45,40%] p=0,0016	1,48 [0,87; 2,52] p=0,1461
weiblich	50/60 (83,3%)	1,58 [1,12; 3,45]	17/26 (65,4%)	2,99 [0,95; NA]	2,65 [0,92; 7,61] p=0,0670	1,27 [0,94; 1,72] p=0,1151	17,90% [-2,60%; 38,50%] p=0,0873	1,46 [0,84; 2,55] p=0,1789
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,7972								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≤60 ml/min	64/83 (77,1%)	1,68 [1,12; 3,45]	21/39 (53,8%)	4,37 [1,54; NA]	2,89 [1,28; 6,50] p=0,0094	1,43 [1,05; 1,96] p=0,0247	23,30% [5,20%; 41,30%] p=0,0116	1,45 [0,88; 2,39] p=0,1484
>60 ml/min	45/61 (73,8%)	4,14 [1,15; 9,30]	15/32 (46,9%)	NA [1,25; NA]	3,19 [1,30; 7,83] p=0,0104	1,57 [1,06; 2,34] p=0,0256	26,90% [6,40%; 47,40%] p=0,0102	1,54 [0,85; 2,79] p=0,1580
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,1700								
EMA-Population	58/77 (75,3%)	1,74 [1,12; 6,14]	18/41 (43,9%)	NA [2,53; NA]	3,90 [1,74; 8,73] p=0,0007	1,72 [1,19; 2,48] p=0,0041	31,40% [13,40%; 49,40%] p=0,0006	1,88 [1,09; 3,21] p=0,0221
Nicht EMA-Population	51/67 (76,1%)	2,69 [1,08; 7,29]	18/30 (60,0%)	2,83 [0,82; NA]	2,13 [0,85; 5,34] p=0,1072	1,27 [0,92; 1,75] p=0,1468	16,10% [-4,20%; 36,40%] p=0,1194	1,11 [0,64; 1,91] p=0,7128
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,5264								
IgG	60/78 (76,9%)	1,45 [0,95; 2,76]	20/43 (46,5%)	NA [2,30; NA]	3,83 [1,73; 8,51] p=0,0008	1,65 [1,17; 2,33] p=0,0040	30,40% [12,80%; 48,00%] p=0,0007	1,97 [1,18; 3,29] p=0,0099
nicht-IgG	33/44 (75,0%)	2,89 [0,82; 10,87]	8/16 (50,0%)	3,78 [0,30; NA]	3,00 [0,91; 9,90] p=0,0679	1,50 [0,89; 2,52] p=0,1256	25,00% [-2,60%; 52,60%] p=0,0763	1,42 [0,65; 3,10] p=0,3789
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3507								
II	51/67 (76,1%)	1,54 [0,79; 5,36]	13/30 (43,3%)	NA [2,53; NA]	4,17 [1,67; 10,40] p=0,0017	1,76 [1,14; 2,70] p=0,0103	32,80% [12,30%; 53,20%] p=0,0017	2,11 [1,14; 3,91] p=0,0172
I	29/37 (78,4%)	3,45 [1,22; 10,88]	10/18 (55,6%)	3,98 [1,25; NA]	2,90 [0,86; 9,78] p=0,0832	1,41 [0,90; 2,21] p=0,1309	22,80% [-3,70%; 49,30%] p=0,0916	1,17 [0,56; 2,45] p=0,6828
III	29/40 (72,5%)	1,74 [0,95; 7,29]	13/23 (56,5%)	3,45 [0,33; NA]	2,03 [0,69; 5,96] p=0,1988	1,28 [0,85; 1,93] p=0,2295	16,00% [-8,60%; 40,50%] p=0,2018	1,10 [0,56; 2,15] p=0,7791
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Jegliche UE)								
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Gesamt	105/144 (72,9%)	0,77 [0,39; 1,12]	43/71 (60,6%)	1,58 [0,76; 8,61]	1,77 [0,95; 3,27] p=0,0704	1,20 [0,97; 1,48] p=0,0891	12,00% [-1,20%; 25,30%] p=0,0750	1,45 [1,00; 2,11] p=0,0481
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Jegliche UE), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,4585								
normal	92/128 (71,9%)	0,82 [0,39; 1,18]	37/61 (60,7%)	1,54 [0,72; NA]	1,66 [0,87; 3,15] p=0,1223	1,19 [0,94; 1,49] p=0,1469	11,20% [-3,30%; 25,70%] p=0,1300	1,33 [0,90; 1,97] p=0,1531
beeinträchtigt	13/16 (81,3%)	0,18 [0,03; 12,65]	6/10 (60,0%)	5,93 [0,16; NA]	2,89 [0,49; 17,17] p=0,2439	1,35 [0,78; 2,37] p=0,2870	21,30% [-14,60%; 57,10%] p=0,2458	1,86 [0,67; 5,17] p=0,2335
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Jegliche UE), Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,9886								
<75 Jahre	88/122 (72,1%)	0,77 [0,36; 1,18]	38/63 (60,3%)	1,58 [0,72; NA]	1,70 [0,90; 3,23] p=0,1032	1,20 [0,95; 1,50] p=0,1252	11,80% [-2,70%; 26,30%] p=0,1094	1,40 [0,94; 2,07] p=0,0939
≥75 Jahre	17/22 (77,3%)	0,69 [0,20; 14,52]	5/8 (62,5%)	1,74 [0,07; NA]	2,04 [0,36; 11,67] p=0,4263	1,24 [0,69; 2,21] p=0,4754	14,80% [-23,10%; 52,60%] p=0,4442	1,38 [0,50; 3,81] p=0,5347
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Jegliche UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,7612								
Standardrisiko	85/115 (73,9%)	0,59 [0,33; 1,05]	32/52 (61,5%)	1,43 [0,62; NA]	1,77 [0,88; 3,55] p=0,1070	1,20 [0,94; 1,53] p=0,1358	12,40% [-3,10%; 27,80%] p=0,1169	1,43 [0,94; 2,17] p=0,0958
Hochrisiko	19/28 (67,9%)	1,59 [0,66; 30,95]	11/19 (57,9%)	5,78 [0,30; NA]	1,53 [0,46; 5,14] p=0,4901	1,17 [0,74; 1,86] p=0,4991	10,00% [-18,20%; 38,10%] p=0,4878	1,19 [0,56; 2,56] p=0,6518
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Jegliche UE), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2500								
ECOG-PS ≥1	69/94 (73,4%)	0,71 [0,36; 1,87]	28/51 (54,9%)	3,25 [0,62; NA]	2,27 [1,11; 4,64] p=0,0243	1,34 [1,01; 1,76] p=0,0398	18,50% [2,20%; 34,80%] p=0,0263	1,58 [1,01; 2,48] p=0,0466
ECOG-PS 0	36/50 (72,0%)	0,82 [0,30; 2,53]	15/20 (75,0%)	1,30 [0,23; 8,61]	0,86 [0,26; 2,81] p=0,8001	0,96 [0,71; 1,30] p=0,7940	-3,00% [-25,70%; 19,70%] p=0,7956	1,03 [0,55; 1,93] p=0,9203
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6798								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
männlich	65/84 (77,4%)	0,76 [0,36; 2,00]	29/45 (64,4%)	1,28 [0,39; 8,61]	1,89 [0,85; 4,18] p=0,1167	1,20 [0,94; 1,53] p=0,1448	12,90% [-3,70%; 29,50%] p=0,1267	1,28 [0,82; 2,02] p=0,2771
weiblich	40/60 (66,7%)	0,77 [0,16; 1,87]	14/26 (53,8%)	5,13 [0,62; NA]	1,71 [0,67; 4,39] p=0,2614	1,24 [0,83; 1,84] p=0,2933	12,80% [-9,80%; 35,40%] p=0,2656	1,61 [0,86; 3,02] p=0,1364
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Jegliche UE), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,9347								
≤60 ml/min	61/83 (73,5%)	0,72 [0,36; 1,28]	24/39 (61,5%)	3,25 [0,39; NA]	1,73 [0,77; 3,89] p=0,1821	1,19 [0,90; 1,58] p=0,2135	12,00% [-6,00%; 29,90%] p=0,1925	1,44 [0,89; 2,33] p=0,1395
>60 ml/min	44/61 (72,1%)	0,82 [0,30; 6,74]	19/32 (59,4%)	1,20 [0,39; NA]	1,77 [0,72; 4,36] p=0,2137	1,22 [0,88; 1,68] p=0,2424	12,80% [-7,60%; 33,20%] p=0,2204	1,34 [0,77; 2,35] p=0,3020
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Jegliche UE), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,0856								
EMA-Population	60/77 (77,9%)	0,72 [0,36; 1,12]	22/41 (53,7%)	5,13 [0,76; NA]	3,05 [1,35; 6,90] p=0,0066	1,45 [1,07; 1,98] p=0,0177	24,30% [6,40%; 42,10%] p=0,0077	1,83 [1,11; 3,02] p=0,0183
Nicht EMA-Population	45/67 (67,2%)	0,82 [0,30; 7,23]	21/30 (70,0%)	1,00 [0,30; 8,54]	0,88 [0,34; 2,23] p=0,7830	0,96 [0,72; 1,28] p=0,7783	-2,80% [-22,70%; 17,00%] p=0,7798	1,00 [0,59; 1,71] p=0,9922
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Jegliche UE), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,2281								
IgG	53/78 (67,9%)	0,90 [0,39; 7,85]	27/43 (62,8%)	1,31 [0,56; NA]	1,26 [0,58; 2,74] p=0,5677	1,08 [0,82; 1,43] p=0,5750	5,20% [-12,60%; 22,90%] p=0,5695	1,15 [0,71; 1,85] p=0,5766
nicht-IgG	36/44 (81,8%)	0,58 [0,30; 1,05]	8/16 (50,0%)	NA [0,23; NA]	4,50 [1,30; 15,61] p=0,0145	1,64 [0,98; 2,72] p=0,0581	31,80% [4,80%; 58,80%] p=0,0210	1,96 [0,89; 4,30] p=0,0943
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Jegliche UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3755								
II	52/67 (77,6%)	0,69 [0,16; 1,05]	21/30 (70,0%)	1,05 [0,36; 8,61]	1,49 [0,56; 3,92] p=0,4244	1,11 [0,85; 1,45] p=0,4490	7,60% [-11,60%; 26,80%] p=0,4371	1,27 [0,75; 2,16] p=0,3652

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
III	29/40 (72,5%)	0,38 [0,20; 0,66]	11/23 (47,8%)	NA [0,56; NA]	2,88 [0,98; 8,41] p=0,0520	1,52 [0,95; 2,42] p=0,0812	24,70% [0,00%; 49,30%] p=0,0499	2,13 [1,05; 4,33] p=0,0370
I	24/37 (64,9%)	2,53 [0,82; 36,47]	11/18 (61,1%)	2,10 [0,36; NA]	1,18 [0,37; 3,76] p=0,7879	1,06 [0,69; 1,65] p=0,7898	3,80% [-23,50%; 31,00%] p=0,7873	0,99 [0,47; 2,05] p=0,9732

Tabelle 4-250 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* - *Signifikante SOC (MedDRA)*, Studie OCTANS

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3))								
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	45/144 (31,3%)	NA [NA; NA]	10/71 (14,1%)	NA [NA; NA]	2,81 [1,31; 6,04] p=0,0070	2,22 [1,19; 4,13] p=0,0120	17,10% [6,10%; 28,20%] p=0,0023	2,25 [1,13; 4,49] p=0,0210
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,1408								
normal	41/128 (32,0%)	NA [NA; NA]	7/61 (11,5%)	NA [NA; NA]	3,63 [1,52; 8,68] p=0,0025	2,79 [1,33; 5,86] p=0,0066	20,60% [9,20%; 31,90%] p=0,0004	2,95 [1,32; 6,60] p=0,0083
beeinträchtigt	4/16 (25,0%)	34,89 [34,89; NA]	3/10 (30,0%)	NA [0,66; NA]	0,78 [0,13; 4,54] p=0,7839	0,83 [0,23; 2,97] p=0,7787	-5,00% [-40,50%; 30,50%] p=0,7822	0,68 [0,14; 3,37] p=0,6350
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,7304								
<75 Jahre	37/122 (30,3%)	NA [NA; NA]	9/63 (14,3%)	NA [NA; NA]	2,61 [1,17; 5,84] p=0,0170	2,12 [1,09; 4,12] p=0,0258	16,00% [4,20%; 27,90%] p=0,0081	2,13 [1,02; 4,43] p=0,0439

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
≥75 Jahre	8/22 (36,4%)	NA [1,38; NA]	1/8 (12,5%)	NA [1,02; NA]	4,00 [0,41; 38,65] p=0,2149	2,91 [0,43; 19,74] p=0,2744	23,90% [-6,60%; 54,30%] p=0,1249	3,26 [0,41; 26,20] p=0,2657
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,9346								
Standardrisiko	38/115 (33,0%)	NA [NA; NA]	8/52 (15,4%)	NA [NA; NA]	2,71 [1,16; 6,33] p=0,0184	2,15 [1,08; 4,28] p=0,0295	17,70% [4,60%; 30,70%] p=0,0080	2,26 [1,05; 4,86] p=0,0367
Hochrisiko	7/28 (25,0%)	NA [34,89; NA]	2/19 (10,5%)	NA [NA; NA]	2,83 [0,52; 15,46] p=0,2208	2,38 [0,55; 10,22] p=0,2454	14,50% [-6,70%; 35,60%] p=0,1800	2,12 [0,43; 10,51] p=0,3571
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3485								
ECOG-PS ≥1	32/94 (34,0%)	NA [NA; NA]	9/51 (17,6%)	NA [NA; NA]	2,41 [1,04; 5,56] p=0,0370	1,93 [1,00; 3,72] p=0,0497	16,40% [2,20%; 30,60%] p=0,0235	1,98 [0,94; 4,16] p=0,0721
ECOG-PS 0	13/50 (26,0%)	NA [NA; NA]	1/20 (5,0%)	NA [NA; NA]	6,68 [0,81; 54,94] p=0,0488	5,20 [0,73; 37,17] p=0,1004	21,00% [5,50%; 36,50%] p=0,0078	5,29 [0,69; 40,69] p=0,1098
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,1402								
IgG	24/78 (30,8%)	NA [NA; NA]	3/43 (7,0%)	NA [NA; NA]	5,93 [1,67; 21,06] p=0,0027	4,41 [1,41; 13,80] p=0,0108	23,80% [11,00%; 36,60%] p=0,0003	4,75 [1,42; 15,83] p=0,0112
nicht-IgG	16/44 (36,4%)	NA [5,65; NA]	4/16 (25,0%)	NA [1,02; NA]	1,71 [0,47; 6,21] p=0,4129	1,45 [0,57; 3,70] p=0,4319	11,40% [-14,20%; 36,90%] p=0,3831	1,38 [0,46; 4,17] p=0,5667
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,2296								
EMA-Population	29/77 (37,7%)	NA [19,98; NA]	5/41 (12,2%)	NA [NA; NA]	4,35 [1,53; 12,34] p=0,0038	3,09 [1,29; 7,37] p=0,0111	25,50% [10,70%; 40,20%] p=0,0007	3,32 [1,28; 8,61] p=0,0135
Nicht EMA-Population	16/67 (23,9%)	NA [NA; NA]	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,52; 4,77] p=0,4277	1,43 [0,58; 3,55] p=0,4371	7,20% [-9,60%; 24,00%] p=0,3999	1,39 [0,50; 3,83] p=0,5244
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3729								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
männlich	31/84 (36,9%)	NA [NA; NA]	6/45 (13,3%)	NA [NA; NA]	3,80 [1,45; 10,00] p=0,0050	2,77 [1,25; 6,13] p=0,0121	23,60% [9,20%; 37,90%] p=0,0013	2,94 [1,22; 7,07] p=0,0161
weiblich	14/60 (23,3%)	NA [NA; NA]	4/26 (15,4%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,49; 5,68] p=0,4081	1,52 [0,55; 4,17] p=0,4196	7,90% [-9,60%; 25,50%] p=0,3738	1,48 [0,48; 4,54] p=0,4957
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,8449								
≤60 ml/min	25/83 (30,1%)	NA [NA; NA]	5/39 (12,8%)	NA [NA; NA]	2,93 [1,03; 8,37] p=0,0393	2,35 [0,97; 5,67] p=0,0576	17,30% [2,90%; 31,70%] p=0,0186	2,57 [0,98; 6,72] p=0,0547
>60 ml/min	20/61 (32,8%)	NA [NA; NA]	5/32 (15,6%)	NA [NA; NA]	2,63 [0,88; 7,86] p=0,0777	2,10 [0,87; 5,07] p=0,0994	17,20% [-0,10%; 34,40%] p=0,0510	1,99 [0,74; 5,38] p=0,1733
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3558								
II	22/67 (32,8%)	NA [NA; NA]	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	4,40 [1,20; 16,10] p=0,0181	3,28 [1,06; 10,13] p=0,0386	22,80% [7,30%; 38,40%] p=0,0040	3,39 [1,01; 11,38] p=0,0481
III	14/40 (35,0%)	NA [7,69; NA]	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	3,59 [0,91; 14,22] p=0,0608	2,68 [0,86; 8,36] p=0,0887	22,00% [1,80%; 42,20%] p=0,0331	2,93 [0,84; 10,21] p=0,0908
I	9/37 (24,3%)	NA [NA; NA]	4/18 (22,2%)	NA [9,46; NA]	1,13 [0,29; 4,30] p=0,8645	1,09 [0,39; 3,08] p=0,8640	2,10% [-21,60%; 25,80%] p=0,8618	0,98 [0,29; 3,29] p=0,9801
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3))								
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Alter (2 Kategorien)								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Standardrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Hochrisiko								
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS ≥1	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS 0								
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien)								
≤60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: ISS-Stadium								
II	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
III								
I								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-251 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Schwerwiegende UE - Signifikante SOC* (MedDRA), Studie OCTANS

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende UE)								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	43/144 (29,9%)	NA [NA; NA]	6/71 (8,5%)	NA [NA; NA]	4,69 [1,88; 11,71] p=0,0004	3,58 [1,58; 8,15] p=0,0023	21,30% [11,50%; 31,10%] p<0,0001	3,10 [1,31; 7,34] p=0,0102
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,9863								
normal	36/128 (28,1%)	NA [NA; NA]	6/61 (9,8%)	NA [NA; NA]	3,59 [1,42; 9,06] p=0,0048	2,86 [1,27; 6,42] p=0,0109	18,30% [7,50%; 29,10%] p=0,0009	2,39 [0,99; 5,75] p=0,0514
beeinträchtigt	7/16 (43,8%)	NA [1,15; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	43,80% [19,40%; 68,10%] p=0,0004	NA [NA; NA] NA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,9873								
<75 Jahre	34/122 (27,9%)	NA [NA; NA]	6/63 (9,5%)	NA [NA; NA]	3,67 [1,45; 9,30] p=0,0042	2,93 [1,30; 6,60] p=0,0096	18,30% [7,60%; 29,10%] p=0,0008	2,56 [1,06; 6,16] p=0,0358
≥75 Jahre	9/22 (40,9%)	NA [9,92; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,90% [20,40%; 61,50%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,4696								
Standardrisiko	34/115 (29,6%)	NA [NA; NA]	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	3,95 [1,44; 10,78] p=0,0049	3,08 [1,28; 7,41] p=0,0123	19,90% [8,40%; 31,50%] p=0,0007	2,48 [0,96; 6,45] p=0,0613
Hochrisiko	9/28 (32,1%)	NA [10,64; NA]	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	8,53 [0,98; 74,25] p=0,0288	6,11 [0,84; 44,33] p=0,0736	26,90% [6,90%; 46,90%] p=0,0084	6,89 [0,87; 54,40] p=0,0672
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3299								
männlich	28/84 (33,3%)	NA [NA; NA]	3/45 (6,7%)	NA [NA; NA]	7,00 [1,99; 24,58] p=0,0008	5,00 [1,61; 15,54] p=0,0054	26,70% [14,20%; 39,10%] p<0,0001	3,91 [1,17; 13,09] p=0,0269

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
weiblich	15/60 (25,0%)	NA [NA; NA]	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]	2,56 [0,67; 9,74] p=0,1612	2,17 [0,69; 6,85] p=0,1880	13,50% [-3,00%; 29,90%] p=0,1089	2,21 [0,64; 7,66] p=0,2087
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende UE), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9877								
ECOG-PS ≥1	30/94 (31,9%)	NA [NA; NA]	6/51 (11,8%)	NA [NA; NA]	3,52 [1,35; 9,14] p=0,0075	2,71 [1,21; 6,08] p=0,0154	20,20% [7,20%; 33,10%] p=0,0022	2,55 [1,05; 6,18] p=0,0381
ECOG-PS 0	13/50 (26,0%)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	26,00% [13,80%; 38,20%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7222								
IgG	26/78 (33,3%)	NA [36,27; NA]	5/43 (11,6%)	NA [NA; NA]	3,80 [1,34; 10,80] p=0,0091	2,87 [1,19; 6,92] p=0,0192	21,70% [7,50%; 35,90%] p=0,0027	2,69 [1,02; 7,09] p=0,0447
nicht-IgG	13/44 (29,5%)	NA [NA; NA]	1/16 (6,3%)	NA [NA; NA]	6,29 [0,75; 52,68] p=0,0614	4,73 [0,67; 33,29] p=0,1188	23,30% [5,30%; 41,30%] p=0,0110	3,91 [0,50; 30,27] p=0,1920
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende UE), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,4368								
EMA-Population	26/77 (33,8%)	NA [NA; NA]	3/41 (7,3%)	NA [NA; NA]	6,46 [1,82; 22,92] p=0,0016	4,62 [1,49; 14,34] p=0,0082	26,40% [13,20%; 39,70%] p<0,0001	4,37 [1,31; 14,58] p=0,0163
Nicht EMA-Population	17/67 (25,4%)	NA [NA; NA]	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	3,06 [0,82; 11,38] p=0,0853	2,54 [0,80; 8,01] p=0,1123	15,40% [0,40%; 30,30%] p=0,0440	1,96 [0,56; 6,85] p=0,2916
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6160								
II	22/67 (32,8%)	NA [NA; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	6,84 [1,49; 31,37] p=0,0060	4,92 [1,24; 19,62] p=0,0237	26,20% [11,80%; 40,50%] p=0,0004	4,78 [1,12; 20,46] p=0,0350
III	14/40 (35,0%)	NA [13,96; NA]	4/23 (17,4%)	NA [NA; NA]	2,56 [0,73; 9,01] p=0,1395	2,01 [0,75; 5,39] p=0,1643	17,60% [-3,80%; 39,00%] p=0,1070	1,73 [0,56; 5,35] p=0,3407

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
I	7/37 (18,9%)	NA [NA; NA]	0/18 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	18,90% [6,30%; 31,50%] p=0,0033	NA [NA; NA] NA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,0783								
≤60 ml/min	26/83 (31,3%)	NA [NA; NA]	1/39 (2,6%)	NA [NA; NA]	17,33 [2,26; 133,18] p=0,0004	12,22 [1,72; 86,79] p=0,0124	28,80% [17,60%; 39,90%] p<0,0001	10,73 [1,44; 79,72] p=0,0204
>60 ml/min	17/61 (27,9%)	NA [NA; NA]	5/32 (15,6%)	NA [NA; NA]	2,09 [0,69; 6,31] p=0,1892	1,78 [0,72; 4,39] p=0,2080	12,20% [-4,60%; 29,10%] p=0,1551	1,55 [0,56; 4,28] p=0,3927

Tabelle 4-252 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Signifikante SOC (MedDRA), Studie OCTANS

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Es liegen keine signifikanten SOC vor.								

Tabelle 4-253 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente) - Signifikante SOC (MedDRA), Studie OCTANS

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Es liegen keine signifikanten SOC vor.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Verträglichkeit – UE – PTTabelle 4-254 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Jegliche UE - Signifikante PT* (MedDRA), Studie OCTANS

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Thrombozytopenie (Jegliche UE)								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Thrombozytopenie (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	121/144 (84,0%)	0,46 [0,43; 0,49]	52/71 (73,2%)	0,72 [0,39; 0,95]	1,89 [0,94; 3,81] p=0,0754	1,14 [0,98; 1,33] p=0,0987	10,20% [-1,60%; 22,00%] p=0,0888	1,44 [1,02; 2,03] p=0,0382
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Thrombozytopenie (Jegliche UE), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,8175								
normal	107/128 (83,6%)	0,46 [0,43; 0,49]	44/61 (72,1%)	0,72 [0,39; 0,95]	1,97 [0,95; 4,08] p=0,0667	1,16 [0,97; 1,38] p=0,0964	11,50% [-1,50%; 24,40%] p=0,0828	1,43 [0,99; 2,06] p=0,0554
beeinträchtigt	14/16 (87,5%)	0,49 [0,20; 0,95]	8/10 (80,0%)	0,82 [0,03; 0,95]	1,75 [0,20; 14,93] p=0,6131	1,09 [0,76; 1,57] p=0,6266	7,50% [-22,10%; 37,10%] p=0,6197	1,27 [0,51; 3,20] p=0,6077
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Thrombozytopenie (Jegliche UE), Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,5675								
<75 Jahre	100/122 (82,0%)	0,46 [0,43; 0,49]	44/63 (69,8%)	0,72 [0,43; 0,95]	1,96 [0,97; 3,99] p=0,0606	1,17 [0,98; 1,41] p=0,0853	12,10% [-1,10%; 25,40%] p=0,0724	1,44 [0,99; 2,07] p=0,0537
≥75 Jahre	21/22 (95,5%)	0,46 [0,26; 0,49]	8/8 (100,0%)	0,43 [0,23; 2,10]	NA [NA; NA] NA	0,95 [0,87; 1,05] p=0,3173	-4,50% [-13,20%; 4,20%] p=0,3060	1,27 [0,52; 3,12] p=0,5968
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Thrombozytopenie (Jegliche UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,0941								
Standardrisiko	97/115 (84,3%)	0,46 [0,43; 0,49]	34/52 (65,4%)	0,95 [0,62; 8,05]	2,85 [1,33; 6,11] p=0,0059	1,29 [1,04; 1,60] p=0,0190	19,00% [4,40%; 33,50%] p=0,0106	1,74 [1,16; 2,61] p=0,0078
Hochrisiko	23/28 (82,1%)	0,39 [0,23; 0,49]	18/19 (94,7%)	0,39 [0,30; 0,49]	0,26 [0,03; 2,39] p=0,2091	0,87 [0,71; 1,06] p=0,1677	-12,60% [-30,00%; 4,80%] p=0,1555	0,93 [0,49; 1,78] p=0,8339
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Thrombozytopenie (Jegliche UE), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9164								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
ECOG-PS \geq 1	81/94 (86,2%)	0,46 [0,39; 0,49]	38/51 (74,5%)	0,66 [0,36; 1,02]	2,13 [0,90; 5,04] p=0,0816	1,16 [0,97; 1,38] p=0,1130	11,70% [-2,20%; 25,50%] p=0,0989	1,47 [0,98; 2,20] p=0,0601
ECOG-PS 0	40/50 (80,0%)	0,46 [0,39; 0,49]	14/20 (70,0%)	0,72 [0,26; NA]	1,71 [0,53; 5,58] p=0,3715	1,14 [0,83; 1,57] p=0,4114	10,00% [-12,90%; 32,90%] p=0,3929	1,37 [0,73; 2,57] p=0,3333
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Thrombozytopenie (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4313								
männlich	70/84 (83,3%)	0,46 [0,39; 0,46]	33/45 (73,3%)	0,43 [0,30; 0,92]	1,82 [0,76; 4,36] p=0,1789	1,14 [0,93; 1,39] p=0,2114	10,00% [-5,20%; 25,20%] p=0,1967	1,24 [0,80; 1,91] p=0,3330
weiblich	51/60 (85,0%)	0,48 [0,43; 0,49]	19/26 (73,1%)	0,99 [0,49; 8,05]	2,09 [0,68; 6,39] p=0,1945	1,16 [0,90; 1,50] p=0,2479	11,90% [-7,40%; 31,20%] p=0,2259	1,77 [1,02; 3,07] p=0,0410
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Thrombozytopenie (Jegliche UE), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,8736								
\leq 60 ml/min	68/83 (81,9%)	0,46 [0,43; 0,49]	27/39 (69,2%)	0,95 [0,36; 1,22]	2,02 [0,83; 4,86] p=0,1167	1,18 [0,94; 1,49] p=0,1555	12,70% [-4,00%; 29,40%] p=0,1358	1,46 [0,92; 2,32] p=0,1097
$>$ 60 ml/min	53/61 (86,9%)	0,46 [0,33; 0,49]	25/32 (78,1%)	0,49 [0,30; 0,76]	1,85 [0,60; 5,69] p=0,2778	1,11 [0,90; 1,37] p=0,3158	8,80% [-7,90%; 25,40%] p=0,3022	1,40 [0,85; 2,31] p=0,1878
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Thrombozytopenie (Jegliche UE), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,4971								
EMA-Population	65/77 (84,4%)	0,49 [0,46; 0,49]	31/41 (75,6%)	0,72 [0,33; 1,02]	1,75 [0,68; 4,48] p=0,2442	1,12 [0,92; 1,36] p=0,2769	8,80% [-6,60%; 24,20%] p=0,2637	1,32 [0,84; 2,08] p=0,2252
Nicht EMA-Population	56/67 (83,6%)	0,43 [0,36; 0,46]	21/30 (70,0%)	0,82 [0,39; 1,22]	2,18 [0,79; 6,01] p=0,1284	1,19 [0,92; 1,54] p=0,1765	13,60% [-5,10%; 32,20%] p=0,1533	1,56 [0,93; 2,61] p=0,0937
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Thrombozytopenie (Jegliche UE), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,9403								
IgG	63/78 (80,8%)	0,49 [0,46; 0,49]	31/43 (72,1%)	0,76 [0,39; 1,02]	1,63 [0,68; 3,89] p=0,2746	1,12 [0,90; 1,39] p=0,3007	8,70% [-7,30%; 24,70%] p=0,2881	1,30 [0,83; 2,03] p=0,2485

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
nicht-IgG	39/44 (88,6%)	0,46 [0,33; 0,49]	12/16 (75,0%)	0,51 [0,26; 0,95]	2,60 [0,60; 11,26] p=0,1946	1,18 [0,87; 1,60] p=0,2783	13,60% [-9,60%; 36,80%] p=0,2492	1,34 [0,69; 2,63] p=0,3862
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Thrombozytopenie (Jegliche UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8998								
II	56/67 (83,6%)	0,43 [0,36; 0,49]	22/30 (73,3%)	0,48 [0,33; 6,18]	1,85 [0,66; 5,21] p=0,2422	1,14 [0,90; 1,45] p=0,2863	10,20% [-7,90%; 28,40%] p=0,2682	1,42 [0,85; 2,37] p=0,1769
III	36/40 (90,0%)	0,44 [0,26; 0,46]	17/23 (73,9%)	0,49 [0,26; 0,95]	3,18 [0,79; 12,76] p=0,0951	1,22 [0,94; 1,58] p=0,1435	16,10% [-4,10%; 36,30%] p=0,1187	1,50 [0,81; 2,77] p=0,1935
I	29/37 (78,4%)	0,49 [0,46; 1,05]	13/18 (72,2%)	0,95 [0,66; 2,10]	1,39 [0,38; 5,09] p=0,6173	1,08 [0,78; 1,51] p=0,6299	6,20% [-18,40%; 30,70%] p=0,6235	1,29 [0,65; 2,55] p=0,4679
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokaliämie (Jegliche UE)								
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokaliämie (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	69/144 (47,9%)	NA [7,56; NA]	18/71 (25,4%)	NA [13,50; NA]	2,73 [1,46; 5,11] p=0,0015	1,91 [1,23; 2,94] p=0,0036	22,90% [9,90%; 36,00%] p=0,0006	2,02 [1,19; 3,42] p=0,0089
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokaliämie (Jegliche UE), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,5832								
normal	62/128 (48,4%)	NA [5,16; NA]	15/61 (24,6%)	NA [13,50; NA]	2,88 [1,46; 5,67] p=0,0019	1,97 [1,23; 3,17] p=0,0051	23,80% [10,00%; 37,70%] p=0,0007	2,12 [1,19; 3,75] p=0,0104
beeinträchtigt	7/16 (43,8%)	NA [0,59; NA]	3/10 (30,0%)	NA [0,33; NA]	1,81 [0,34; 9,69] p=0,4918	1,46 [0,49; 4,37] p=0,5005	13,80% [-23,60%; 51,10%] p=0,4710	1,26 [0,32; 5,05] p=0,7426
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokaliämie (Jegliche UE), Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,8557								
<75 Jahre	60/122 (49,2%)	35,25 [5,16; NA]	16/63 (25,4%)	NA [NA; NA]	2,84 [1,46; 5,55] p=0,0019	1,94 [1,22; 3,07] p=0,0049	23,80% [9,80%; 37,70%] p=0,0008	2,03 [1,16; 3,56] p=0,0134
≥75 Jahre	9/22 (40,9%)	NA [0,69; NA]	2/8 (25,0%)	13,50 [1,08; NA]	2,08 [0,34; 12,72] p=0,4318	1,64 [0,45; 6,01] p=0,4582	15,90% [-20,50%; 52,30%] p=0,3912	1,80 [0,39; 8,44] p=0,4535
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokaliämie (Jegliche UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,6655								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Standardrisiko	55/115 (47,8%)	NA [1,87; NA]	14/52 (26,9%)	NA [NA; NA]	2,49 [1,22; 5,08] p=0,0113	1,78 [1,09; 2,89] p=0,0207	20,90% [5,80%; 36,00%] p=0,0067	1,95 [1,08; 3,54] p=0,0274
Hochrisiko	14/28 (50,0%)	35,25 [3,81; NA]	4/19 (21,1%)	NA [13,50; NA]	3,75 [0,99; 14,16] p=0,0475	2,38 [0,92; 6,12] p=0,0732	28,90% [2,90%; 55,00%] p=0,0295	2,21 [0,71; 6,88] p=0,1722
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokaliämie (Jegliche UE), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6452								
ECOG-PS ≥1	49/94 (52,1%)	14,46 [1,71; NA]	13/51 (25,5%)	NA [13,50; NA]	3,18 [1,51; 6,73] p=0,0020	2,04 [1,23; 3,40] p=0,0057	26,60% [11,00%; 42,30%] p=0,0009	2,22 [1,19; 4,13] p=0,0117
ECOG-PS 0	20/50 (40,0%)	NA [17,02; NA]	5/20 (25,0%)	NA [7,49; NA]	2,00 [0,63; 6,38] p=0,2401	1,60 [0,70; 3,67] p=0,2679	15,00% [-8,30%; 38,30%] p=0,2077	1,57 [0,58; 4,29] p=0,3740
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokaliämie (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6329								
männlich	40/84 (47,6%)	NA [3,81; NA]	12/45 (26,7%)	NA [NA; NA]	2,50 [1,14; 5,49] p=0,0213	1,79 [1,05; 3,05] p=0,0333	21,00% [4,20%; 37,70%] p=0,0143	1,81 [0,94; 3,50] p=0,0751
weiblich	29/60 (48,3%)	35,25 [0,69; NA]	6/26 (23,1%)	NA [13,50; NA]	3,12 [1,10; 8,85] p=0,0295	2,09 [0,99; 4,43] p=0,0530	25,30% [4,70%; 45,80%] p=0,0160	2,31 [0,94; 5,63] p=0,0664
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokaliämie (Jegliche UE), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,7634								
≤60 ml/min	41/83 (49,4%)	35,25 [1,87; NA]	11/39 (28,2%)	NA [NA; NA]	2,48 [1,09; 5,64] p=0,0279	1,75 [1,01; 3,02] p=0,0443	21,20% [3,40%; 38,90%] p=0,0193	1,92 [0,98; 3,76] p=0,0587
>60 ml/min	28/61 (45,9%)	NA [7,56; NA]	7/32 (21,9%)	NA [13,50; NA]	3,03 [1,14; 8,06] p=0,0238	2,10 [1,03; 4,26] p=0,0405	24,00% [5,00%; 43,00%] p=0,0133	2,08 [0,90; 4,84] p=0,0888
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokaliämie (Jegliche UE), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,4104								
Nicht EMA- Population	35/67 (52,2%)	17,54 [1,12; NA]	7/30 (23,3%)	NA [NA; NA]	3,59 [1,36; 9,50] p=0,0082	2,24 [1,13; 4,45] p=0,0216	28,90% [9,60%; 48,20%] p=0,0033	2,53 [1,11; 5,75] p=0,0269

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
EMA-Population	34/77 (44,2%)	NA [5,75; NA]	11/41 (26,8%)	13,50 [13,50; NA]	2,16 [0,95; 4,92] p=0,0662	1,65 [0,94; 2,89] p=0,0836	17,30% [-0,20%; 34,80%] p=0,0526	1,61 [0,80; 3,22] p=0,1796
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokaliämie (Jegliche UE), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,3202								
IgG	37/78 (47,4%)	NA [1,12; NA]	9/43 (20,9%)	NA [NA; NA]	3,60 [1,53; 8,48] p=0,0042	2,27 [1,21; 4,24] p=0,0104	26,50% [10,10%; 43,00%] p=0,0016	2,65 [1,27; 5,53] p=0,0094
nicht-IgG	23/44 (52,3%)	30,85 [1,77; NA]	6/16 (33,3%)	NA [1,08; NA]	1,82 [0,56; 5,89] p=0,3153	1,39 [0,70; 2,79] p=0,3473	14,80% [-13,20%; 42,70%] p=0,3000	1,23 [0,49; 3,08] p=0,6645
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokaliämie (Jegliche UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8853								
II	32/67 (47,8%)	NA [1,12; NA]	7/30 (23,3%)	NA [NA; NA]	3,00 [1,14; 7,94] p=0,0241	2,05 [1,02; 4,10] p=0,0435	24,40% [5,10%; 43,70%] p=0,0131	2,31 [1,01; 5,28] p=0,0476
III	21/40 (52,5%)	17,18 [0,62; NA]	7/23 (30,4%)	NA [1,08; NA]	2,53 [0,85; 7,46] p=0,0923	1,73 [0,87; 3,42] p=0,1185	22,10% [-2,30%; 46,40%] p=0,0758	1,65 [0,69; 3,95] p=0,2593
I	16/37 (43,2%)	NA [1,87; NA]	4/18 (22,2%)	NA [13,50; NA]	2,67 [0,74; 9,66] p=0,1319	1,95 [0,76; 4,98] p=0,1650	21,00% [-4,00%; 46,00%] p=0,0990	2,03 [0,66; 6,21] p=0,2142
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokalzämie (Jegliche UE)								
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokalzämie (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	51/144 (35,4%)	NA [NA; NA]	15/71 (21,1%)	NA [NA; NA]	2,12 [1,08; 4,16] p=0,0277	1,70 [1,03; 2,81] p=0,0369	14,70% [2,50%; 26,90%] p=0,0179	1,82 [1,02; 3,25] p=0,0437
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokalzämie (Jegliche UE), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,7474								
normal	45/128 (35,2%)	NA [NA; NA]	13/61 (21,3%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,98; 4,08] p=0,0543	1,65 [0,96; 2,82] p=0,0675	13,80% [0,70%; 27,00%] p=0,0397	1,73 [0,93; 3,22] p=0,0846
beeinträchtigt	6/16 (37,5%)	NA [0,33; NA]	2/10 (20,0%)	NA [0,95; NA]	2,40 [0,38; 15,28] p=0,3564	1,88 [0,47; 7,54] p=0,3760	17,50% [-16,80%; 51,80%] p=0,3175	2,36 [0,47; 11,75] p=0,2932
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokalzämie (Jegliche UE), Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,5777								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
<75 Jahre	44/122 (36,1%)	NA [NA; NA]	14/63 (22,2%)	NA [NA; NA]	1,97 [0,98; 3,97] p=0,0551	1,62 [0,97; 2,73] p=0,0674	13,80% [0,50%; 27,20%] p=0,0420	1,71 [0,93; 3,13] p=0,0839
≥75 Jahre	7/22 (31,8%)	NA [0,16; NA]	1/8 (12,5%)	NA [1,02; NA]	3,27 [0,33; 31,91] p=0,2982	2,54 [0,37; 17,59] p=0,3434	19,30% [-10,70%; 49,40%] p=0,2079	2,99 [0,36; 24,60] p=0,3077
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokalzämie (Jegliche UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,1314								
Standardrisiko	39/115 (33,9%)	NA [NA; NA]	13/52 (25,0%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,74; 3,22] p=0,2508	1,36 [0,79; 2,32] p=0,2644	8,90% [-5,70%; 23,50%] p=0,2317	1,40 [0,74; 2,63] p=0,3007
Hochrisiko	12/28 (42,9%)	NA [0,69; NA]	2/19 (10,5%)	NA [NA; NA]	6,38 [1,23; 33,04] p=0,0186	4,07 [1,02; 16,17] p=0,0460	32,30% [9,40%; 55,30%] p=0,0057	4,92 [1,10; 22,09] p=0,0374
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokalzämie (Jegliche UE), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4298								
ECOG-PS ≥1	39/94 (41,5%)	NA [9,40; NA]	11/51 (21,6%)	NA [NA; NA]	2,58 [1,18; 5,64] p=0,0163	1,92 [1,08; 3,42] p=0,0260	19,90% [4,90%; 35,00%] p=0,0095	2,09 [1,06; 4,11] p=0,0322
ECOG-PS 0	12/50 (24,0%)	NA [NA; NA]	4/20 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,35; 4,51] p=0,7207	1,20 [0,44; 3,28] p=0,7224	4,00% [-17,20%; 25,20%] p=0,7109	1,29 [0,42; 4,02] p=0,6570
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokalzämie (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3773								
männlich	33/84 (39,3%)	NA [11,53; NA]	12/45 (26,7%)	NA [NA; NA]	1,78 [0,81; 3,93] p=0,1534	1,47 [0,85; 2,56] p=0,1694	12,60% [-4,00%; 29,20%] p=0,1366	1,58 [0,82; 3,08] p=0,1740
weiblich	18/60 (30,0%)	NA [NA; NA]	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]	3,29 [0,87; 12,35] p=0,0688	2,60 [0,84; 8,07] p=0,0981	18,50% [1,60%; 35,40%] p=0,0322	2,81 [0,82; 9,63] p=0,0998
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokalzämie (Jegliche UE), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,1823								
≤60 ml/min	27/83 (32,5%)	NA [NA; NA]	10/39 (25,6%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,60; 3,28] p=0,4420	1,27 [0,68; 2,35] p=0,4502	6,90% [-10,10%; 23,90%] p=0,4273	1,25 [0,60; 2,60] p=0,5493

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
>60 ml/min	24/61 (39,3%)	NA [1,77; NA]	5/32 (15,6%)	NA [NA; NA]	3,50 [1,19; 10,35] p=0,0196	2,52 [1,06; 5,97] p=0,0360	23,70% [6,20%; 41,30%] p=0,0081	3,00 [1,14; 7,89] p=0,0262
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokalzämie (Jegliche UE), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,3501								
Nicht EMA- Population	27/67 (40,3%)	NA [6,11; NA]	9/30 (30,0%)	NA [10,35; NA]	1,57 [0,63; 3,96] p=0,3344	1,34 [0,72; 2,50] p=0,3504	10,30% [-9,90%; 30,50%] p=0,3170	1,35 [0,63; 2,89] p=0,4384
EMA-Population	24/77 (31,2%)	NA [NA; NA]	6/41 (14,6%)	NA [NA; NA]	2,64 [0,98; 7,12] p=0,0505	2,13 [0,95; 4,79] p=0,0675	16,50% [1,60%; 31,50%] p=0,0304	2,39 [0,97; 5,88] p=0,0581
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokalzämie (Jegliche UE), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,4623								
IgG	26/78 (33,3%)	NA [NA; NA]	9/43 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,79; 4,52] p=0,1515	1,59 [0,82; 3,08] p=0,1672	12,40% [-3,60%; 28,40%] p=0,1296	1,66 [0,77; 3,58] p=0,1940
nicht-IgG	18/44 (40,9%)	NA [3,55; NA]	6/16 (37,5%)	NA [0,95; NA]	1,15 [0,36; 3,74] p=0,8131	1,09 [0,53; 2,25] p=0,8141	3,40% [-24,40%; 31,20%] p=0,8102	1,11 [0,44; 2,80] p=0,8262
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokalzämie (Jegliche UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9455								
II	27/67 (40,3%)	NA [5,65; NA]	7/30 (23,3%)	NA [NA; NA]	2,22 [0,83; 5,89] p=0,1074	1,73 [0,85; 3,52] p=0,1320	17,00% [-2,20%; 36,10%] p=0,0826	1,94 [0,84; 4,47] p=0,1215
III	16/40 (40,0%)	NA [2,76; NA]	6/23 (26,1%)	NA [7,62; NA]	1,89 [0,61; 5,82] p=0,2686	1,53 [0,70; 3,36] p=0,2863	13,90% [-9,60%; 37,40%] p=0,2460	1,64 [0,64; 4,21] p=0,3063
I	8/37 (21,6%)	NA [NA; NA]	2/18 (11,1%)	NA [NA; NA]	2,21 [0,42; 11,67] p=0,3474	1,95 [0,46; 8,24] p=0,3660	10,50% [-9,20%; 30,20%] p=0,2948	1,85 [0,38; 8,95] p=0,4425
Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Infektion der oberen Atemwege (Jegliche UE)								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Infektion der oberen Atemwege (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	47/144 (32,6%)	NA [NA; NA]	11/71 (15,5%)	NA [NA; NA]	2,61 [1,27; 5,38] p=0,0067	2,13 [1,17; 3,86] p=0,0128	17,50% [6,00%; 29,10%] p=0,0030	1,95 [1,00; 3,80] p=0,0496
Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Infektion der oberen Atemwege (Jegliche UE), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,4236								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
normal	43/128 (33,6%)	NA [40,77; NA]	9/61 (14,8%)	NA [NA; NA]	2,92 [1,32; 6,49] p=0,0068	2,28 [1,19; 4,36] p=0,0132	18,80% [6,80%; 30,90%] p=0,0023	2,14 [1,04; 4,43] p=0,0397
beeinträchtigt	4/16 (25,0%)	NA [11,20; NA]	2/10 (20,0%)	NA [0,20; NA]	1,33 [0,20; 9,08] p=0,7728	1,25 [0,28; 5,62] p=0,7710	5,00% [-27,60%; 37,60%] p=0,7639	0,80 [0,13; 4,80] p=0,8040
Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Infektion der oberen Atemwege (Jegliche UE), Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,1118								
<75 Jahre	44/122 (36,1%)	NA [32,79; NA]	9/63 (14,3%)	NA [NA; NA]	3,38 [1,53; 7,51] p=0,0020	2,52 [1,32; 4,83] p=0,0052	21,80% [9,60%; 33,90%] p=0,0004	2,28 [1,10; 4,71] p=0,0262
≥75 Jahre	3/22 (13,6%)	NA [NA; NA]	2/8 (25,0%)	NA [4,17; NA]	0,47 [0,06; 3,54] p=0,4678	0,55 [0,11; 2,69] p=0,4566	-11,40% [-44,60%; 21,90%] p=0,5030	0,56 [0,09; 3,38] p=0,5298
Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Infektion der oberen Atemwege (Jegliche UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,8400								
Standardrisiko	37/115 (32,2%)	NA [40,77; NA]	8/52 (15,4%)	NA [NA; NA]	2,61 [1,12; 6,10] p=0,0240	2,09 [1,05; 4,17] p=0,0362	16,80% [3,80%; 29,80%] p=0,0114	1,87 [0,86; 4,05] p=0,1140
Hochrisiko	10/28 (35,7%)	NA [8,35; NA]	3/19 (15,8%)	NA [NA; NA]	2,96 [0,69; 12,70] p=0,1382	2,26 [0,71; 7,15] p=0,1646	19,90% [-4,20%; 44,10%] p=0,1060	2,16 [0,58; 8,02] p=0,2494
Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Infektion der oberen Atemwege (Jegliche UE), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6914								
ECOG-PS ≥1	33/94 (35,1%)	NA [28,09; NA]	8/51 (15,7%)	NA [NA; NA]	2,91 [1,22; 6,91] p=0,0135	2,24 [1,12; 4,48] p=0,0227	19,40% [5,50%; 33,30%] p=0,0061	2,11 [0,96; 4,62] p=0,0617
ECOG-PS 0	14/50 (28,0%)	NA [40,77; NA]	3/20 (15,0%)	NA [NA; NA]	2,20 [0,56; 8,71] p=0,2553	1,87 [0,60; 5,80] p=0,2807	13,00% [-7,00%; 33,00%] p=0,2025	1,58 [0,45; 5,60] p=0,4746
Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Infektion der oberen Atemwege (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9206								
männlich	25/84 (29,8%)	NA [40,77; NA]	6/45 (13,3%)	NA [NA; NA]	2,75 [1,03; 7,33] p=0,0381	2,23 [0,99; 5,04] p=0,0532	16,40% [2,50%; 30,40%] p=0,0209	1,80 [0,72; 4,48] p=0,2045

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
weiblich	22/60 (36,7%)	NA [11,20; NA]	5/26 (19,2%)	NA [NA; NA]	2,43 [0,80; 7,36] p=0,1117	1,91 [0,81; 4,48] p=0,1391	17,40% [-2,00%; 36,90%] p=0,0789	1,97 [0,74; 5,23] p=0,1745
Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Infektion der oberen Atemwege (Jegliche UE), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,2956								
≤60 ml/min	30/83 (36,1%)	NA [32,79; NA]	5/39 (12,8%)	NA [NA; NA]	3,85 [1,36; 10,89] p=0,0082	2,82 [1,19; 6,71] p=0,0191	23,30% [8,60%; 38,10%] p=0,0019	2,64 [1,01; 6,87] p=0,0473
>60 ml/min	17/61 (27,9%)	NA [NA; NA]	6/32 (18,8%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,59; 4,78] p=0,3355	1,49 [0,65; 3,40] p=0,3473	9,10% [-8,50%; 26,70%] p=0,3096	1,30 [0,50; 3,34] p=0,5910
Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Infektion der oberen Atemwege (Jegliche UE), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,8916								
EMA-Population	24/77 (31,2%)	NA [40,77; NA]	6/41 (14,6%)	NA [NA; NA]	2,64 [0,98; 7,12] p=0,0505	2,13 [0,95; 4,79] p=0,0675	16,50% [1,60%; 31,50%] p=0,0304	1,90 [0,76; 4,73] p=0,1703
Nicht EMA-Population	23/67 (34,3%)	NA [32,79; NA]	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	2,61 [0,88; 7,73] p=0,0776	2,06 [0,87; 4,90] p=0,1020	17,70% [0,10%; 35,20%] p=0,0482	1,87 [0,71; 4,96] p=0,2061
Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Infektion der oberen Atemwege (Jegliche UE), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,5043								
IgG	23/78 (29,5%)	NA [NA; NA]	7/43 (16,3%)	NA [NA; NA]	2,15 [0,84; 5,53] p=0,1088	1,81 [0,85; 3,87] p=0,1254	13,20% [-1,80%; 28,20%] p=0,0838	1,71 [0,73; 4,03] p=0,2190
nicht-IgG	17/44 (38,6%)	NA [10,32; NA]	2/16 (15,9%)	NA [NA; NA]	4,41 [0,89; 21,85] p=0,0563	3,09 [0,80; 11,91] p=0,1010	26,10% [4,50%; 47,80%] p=0,0181	2,98 [0,68; 13,00] p=0,1457
Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Infektion der oberen Atemwege (Jegliche UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1708								
II	24/67 (35,8%)	NA [27,34; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	7,81 [1,71; 35,69] p=0,0029	5,37 [1,36; 21,29] p=0,0167	29,20% [14,60%; 43,70%] p<0,0001	5,33 [1,25; 22,72] p=0,0237
I	13/37 (35,1%)	NA [10,88; NA]	4/18 (22,2%)	NA [NA; NA]	1,90 [0,52; 6,96] p=0,3353	1,58 [0,60; 4,17] p=0,3540	12,90% [-11,70%; 37,50%] p=0,3037	1,53 [0,49; 4,74] p=0,4643

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
III	10/40 (25,0%)	NA [40,77; NA]	5/23 (21,7%)	NA [10,38; NA]	1,20 [0,35; 4,07] p=0,7716	1,15 [0,45; 2,95] p=0,7715	3,30% [-18,30%; 24,80%] p=0,7667	0,86 [0,28; 2,65] p=0,8004
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Schmerz in einer Extremität (Jegliche UE)								
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Schmerz in einer Extremität (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	10/144 (6,9%)	NA [NA; NA]	10/71 (14,1%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,18; 1,17] p=0,1025	0,51 [0,22; 1,14] p=0,1013	-6,90% [-15,90%; 2,10%] p=0,1314	0,38 [0,15; 0,97] p=0,0429
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Schmerz in einer Extremität (Jegliche UE), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,9923								
normal	10/128 (7,8%)	NA [NA; NA]	8/61 (13,1%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,21; 1,50] p=0,2469	0,60 [0,25; 1,43] p=0,2477	-5,30% [-15,00%; 4,40%] p=0,2822	0,49 [0,19; 1,28] p=0,1454
beeinträchtigt	0/16 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,97; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-20,00% [-44,80%; 4,80%] p=0,1138	NA [NA; NA] p=0,9978
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Schmerz in einer Extremität (Jegliche UE), Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,8092								
<75 Jahre	9/122 (7,4%)	NA [NA; NA]	9/63 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,18; 1,27] p=0,1340	0,52 [0,22; 1,24] p=0,1376	-6,90% [-16,70%; 2,90%] p=0,1674	0,42 [0,16; 1,10] p=0,0783
≥75 Jahre	1/22 (4,5%)	NA [NA; NA]	1/8 (12,5%)	NA [1,22; NA]	0,33 [0,02; 6,06] p=0,4476	0,36 [0,03; 5,15] p=0,4545	-8,00% [-32,50%; 16,60%] p=0,5248	0,33 [0,02; 5,30] p=0,4340
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Schmerz in einer Extremität (Jegliche UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,7485								
Standardrisiko	9/115 (7,8%)	NA [NA; NA]	9/52 (17,3%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,15; 1,09] p=0,0681	0,45 [0,19; 1,07] p=0,0718	-9,50% [-20,90%; 1,90%] p=0,1029	0,36 [0,14; 0,94] p=0,0365
Hochrisiko	1/28 (3,6%)	NA [NA; NA]	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,04; 11,36] p=0,7803	0,68 [0,04; 10,20] p=0,7791	-1,70% [-13,90%; 10,50%] p=0,7852	0,70 [0,04; 11,18] p=0,8001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Schmerz in einer Extremität (Jegliche UE), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3826								
ECOG-PS ≥1	7/94 (7,4%)	NA [NA; NA]	6/51 (11,8%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,19; 1,90] p=0,3865	0,63 [0,23; 1,78] p=0,3868	-4,30% [-14,60%; 6,00%] p=0,4119	0,61 [0,20; 1,81] p=0,3713
ECOG-PS 0	3/50 (6,0%)	NA [NA; NA]	4/20 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,05; 1,27] p=0,0799	0,30 [0,07; 1,22] p=0,0929	-14,00% [-32,70%; 4,70%] p=0,1428	0,18 [0,03; 0,96] p=0,0449
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Schmerz in einer Extremität (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4737								
weiblich	6/60 (10,0%)	NA [NA; NA]	4/26 (15,4%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,16; 2,38] p=0,4769	0,65 [0,20; 2,11] p=0,4737	-5,40% [-21,20%; 10,40%] p=0,5044	0,50 [0,14; 1,88] p=0,3062
männlich	4/84 (4,8%)	NA [NA; NA]	6/45 (13,3%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,09; 1,22] p=0,0839	0,36 [0,11; 1,20] p=0,0960	-8,60% [-19,50%; 2,40%] p=0,1242	0,34 [0,10; 1,20] p=0,0926
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Schmerz in einer Extremität (Jegliche UE), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,2804								
≤60 ml/min	5/83 (6,0%)	NA [NA; NA]	7/39 (17,9%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,09; 0,99] p=0,0400	0,34 [0,11; 0,99] p=0,0481	-11,90% [-25,00%; 1,20%] p=0,0741	0,33 [0,11; 1,05] p=0,0609
>60 ml/min	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	3/32 (9,4%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,19; 3,87] p=0,8481	0,87 [0,22; 3,43] p=0,8472	-1,20% [-13,40%; 11,00%] p=0,8501	0,65 [0,14; 2,89] p=0,5679
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Schmerz in einer Extremität (Jegliche UE), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,8512								
EMA-Population	6/77 (7,8%)	NA [NA; NA]	7/41 (17,1%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,13; 1,31] p=0,1268	0,46 [0,16; 1,27] p=0,1327	-9,30% [-22,30%; 3,70%] p=0,1611	0,43 [0,14; 1,29] p=0,1338
Nicht EMA-Population	4/67 (6,0%)	NA [NA; NA]	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,12; 2,73] p=0,4806	0,60 [0,14; 2,50] p=0,4807	-4,00% [-16,20%; 8,10%] p=0,5154	0,41 [0,08; 2,06] p=0,2811
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Schmerz in einer Extremität (Jegliche UE), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,8297								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
IgG	4/78 (5,1%)	NA [NA; NA]	4/43 (9,3%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,12; 2,22] p=0,3785	0,55 [0,14; 2,09] p=0,3819	-4,20% [-14,10%; 5,80%] p=0,4117	0,53 [0,13; 2,14] p=0,3743
nicht-IgG	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	2/16 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,11; 4,25] p=0,6995	0,73 [0,15; 3,59] p=0,6961	-3,40% [-21,70%; 14,90%] p=0,7150	0,50 [0,08; 2,99] p=0,4457
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen - Schmerz in einer Extremität (Jegliche UE), Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								

Tabelle 4-255 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Signifikante PT (MedDRA)*, Studie OCTANS

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokaliämie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3))								
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokaliämie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	22/144 (15,3%)	NA [NA; NA]	3/71 (4,2%)	NA [NA; NA]	4,27 [1,22; 15,00] p=0,0158	3,73 [1,15; 12,07] p=0,0283	11,40% [3,90%; 18,90%] p=0,0030	3,64 [1,08; 12,24] p=0,0366
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokaliämie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,9903								
normal	20/128 (15,6%)	NA [NA; NA]	3/61 (4,9%)	NA [NA; NA]	3,58 [1,02; 12,56] p=0,0358	3,18 [0,98; 10,28] p=0,0537	10,70% [2,40%; 19,00%] p=0,0115	3,15 [0,93; 10,66] p=0,0647
beeinträchtigt	2/16 (12,5%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50% [-3,70%; 28,70%] p=0,1306	NA [NA; NA] NA
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokaliämie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,9916								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
<75 Jahre	20/122 (16,4%)	NA [NA; NA]	3/63 (4,8%)	NA [NA; NA]	3,92 [1,12; 13,75] p=0,0234	3,44 [1,06; 11,14] p=0,0392	11,60% [3,20%; 20,00%] p=0,0067	3,45 [1,02; 11,67] p=0,0463
≥75 Jahre	2/22 (9,1%)	NA [NA; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,10% [-2,90%; 21,10%] p=0,1380	NA [NA; NA] NA
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokaliämie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,3908								
Standardrisiko	20/115 (17,4%)	NA [NA; NA]	2/52 (3,8%)	NA [NA; NA]	5,26 [1,18; 23,43] p=0,0169	4,52 [1,10; 18,64] p=0,0368	13,50% [4,90%; 22,20%] p=0,0022	4,53 [1,05; 19,45] p=0,0424
Hochrisiko	2/28 (7,1%)	NA [NA; NA]	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,12; 16,44] p=0,7980	1,36 [0,13; 13,93] p=0,7972	1,90% [-12,00%; 15,70%] p=0,7902	1,41 [0,13; 15,53] p=0,7799
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokaliämie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9910								
ECOG-PS ≥1	16/94 (17,0%)	NA [NA; NA]	3/51 (5,9%)	NA [NA; NA]	3,28 [0,91; 11,86] p=0,0586	2,89 [0,89; 9,46] p=0,0789	11,10% [1,20%; 21,10%] p=0,0286	2,84 [0,82; 9,82] p=0,0989
ECOG-PS 0	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,00% [3,00%; 21,00%] p=0,0090	NA [NA; NA] NA
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokaliämie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,9919								
IgG	13/78 (16,7%)	NA [NA; NA]	2/43 (4,7%)	NA [NA; NA]	4,10 [0,88; 19,11] p=0,0559	3,58 [0,85; 15,14] p=0,0827	12,00% [1,60%; 22,40%] p=0,0235	3,82 [0,86; 16,96] p=0,0777
nicht-IgG	7/44 (15,9%)	NA [NA; NA]	0/16 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,90% [5,10%; 26,70%] p=0,0039	NA [NA; NA] NA
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokaliämie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,3285								
EMA-Population	13/77 (16,9%)	NA [NA; NA]	1/41 (2,4%)	NA [NA; NA]	8,13 [1,02; 64,52] p=0,0214	6,92 [0,94; 51,06] p=0,0577	14,40% [4,80%; 24,10%] p=0,0032	6,82 [0,89; 52,48] p=0,0651

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Nicht EMA-Population	9/67 (13,4%)	NA [NA; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	2,17 [0,44; 10,73] p=0,3339	2,02 [0,46; 8,77] p=0,3504	6,80% [-5,30%; 18,90%] p=0,2730	2,07 [0,45; 9,57] p=0,3538
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokaliämie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3306								
männlich	13/84 (15,5%)	NA [NA; NA]	1/45 (2,2%)	NA [NA; NA]	8,06 [1,02; 63,74] p=0,0216	6,96 [0,94; 51,53] p=0,0574	13,30% [4,40%; 22,10%] p=0,0033	6,63 [0,86; 51,01] p=0,0692
weiblich	9/60 (15,0%)	NA [NA; NA]	2/26 (7,7%)	NA [NA; NA]	2,12 [0,42; 10,56] p=0,3542	1,95 [0,45; 8,41] p=0,3704	7,30% [-6,40%; 21,00%] p=0,2943	2,10 [0,45; 9,72] p=0,3438
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokaliämie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,6196								
≤60 ml/min	12/83 (14,5%)	NA [NA; NA]	2/39 (5,1%)	NA [NA; NA]	3,13 [0,66; 14,71] p=0,1332	2,82 [0,66; 11,99] p=0,1606	9,30% [-0,90%; 19,60%] p=0,0746	2,90 [0,65; 12,95] p=0,1643
>60 ml/min	10/61 (16,4%)	NA [NA; NA]	1/32 (3,1%)	NA [NA; NA]	6,08 [0,74; 49,81] p=0,0612	5,25 [0,70; 39,18] p=0,1062	13,30% [2,20%; 24,30%] p=0,0189	5,02 [0,64; 39,69] p=0,1259
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Hypokaliämie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5716								
II	11/67 (16,4%)	NA [NA; NA]	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,40% [7,50%; 25,30%] p=0,0003	NA [NA; NA] NA
III	7/40 (17,5%)	NA [NA; NA]	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	4,67 [0,54; 40,61] p=0,1343	4,03 [0,53; 30,69] p=0,1791	13,20% [-1,30%; 27,60%] p=0,0740	4,26 [0,52; 34,74] p=0,1755
I	4/37 (10,8%)	NA [NA; NA]	2/18 (11,1%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,16; 5,86] p=0,9735	0,97 [0,20; 4,83] p=0,9732	-0,30% [-17,90%; 17,30%] p=0,9734	0,71 [0,12; 4,24] p=0,7050

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-256 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Schwerwiegende UE - Signifikante PT* (MedDRA), Studie OCTANS

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie (Schwerwiegende UE)								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	31/144 (21,5%)	NA [NA; NA]	4/71 (5,6%)	NA [NA; NA]	4,68 [1,56; 14,01] p=0,0032	3,89 [1,40; 10,83] p=0,0092	15,80% [7,30%; 24,40%] p=0,0003	3,37 [1,18; 9,64] p=0,0236
Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,9888								
normal	28/128 (21,9%)	NA [NA; NA]	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	3,99 [1,33; 11,95] p=0,0088	3,34 [1,22; 9,09] p=0,0185	15,30% [5,80%; 24,80%] p=0,0015	2,91 [1,01; 8,39] p=0,0480
beeinträchtigt	3/16 (18,8%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	18,80% [-0,40%; 37,90%] p=0,0547	NA [NA; NA] NA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,9894								
<75 Jahre	25/122 (20,5%)	NA [NA; NA]	4/63 (6,3%)	NA [NA; NA]	3,80 [1,26; 11,47] p=0,0124	3,23 [1,18; 8,87] p=0,0231	14,10% [4,80%; 23,50%] p=0,0031	2,88 [0,99; 8,37] p=0,0514
≥75 Jahre	6/22 (27,3%)	NA [34,59; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	27,30% [8,70%; 45,90%] p=0,0041	NA [NA; NA] NA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,9897								
Standardrisiko	22/115 (19,1%)	NA [NA; NA]	4/52 (7,7%)	NA [NA; NA]	2,84 [0,93; 8,71] p=0,0598	2,49 [0,90; 6,85] p=0,0782	11,40% [1,20%; 21,60%] p=0,0280	2,04 [0,69; 6,01] p=0,1988
Hochrisiko	9/28 (32,1%)	NA [10,64; NA]	0/19 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	32,10% [14,80%; 49,40%] p=0,0003	NA [NA; NA] NA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9908								
männlich	22/84 (26,2%)	NA [NA; NA]	3/45 (6,7%)	NA [NA; NA]	4,97 [1,40; 17,66] p=0,0077	3,93 [1,24; 12,41] p=0,0198	19,50% [7,60%; 31,40%] p=0,0013	3,29 [0,97; 11,16] p=0,0564

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
weiblich	9/60 (15,0%)	NA [NA; NA]	1/26 (3,8%)	NA [NA; NA]	4,41 [0,53; 36,78] p=0,1407	3,90 [0,52; 29,23] p=0,1854	11,20% [-0,50%; 22,80%] p=0,0611	3,96 [0,50; 31,24] p=0,1920
Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9895								
ECOG-PS ≥1	21/94 (22,3%)	NA [NA; NA]	4/51 (7,8%)	NA [NA; NA]	3,38 [1,09; 10,47] p=0,0279	2,85 [1,03; 7,85] p=0,0429	14,50% [3,30%; 25,70%] p=0,0111	2,76 [0,94; 8,08] p=0,0640
ECOG-PS 0	10/50 (20,0%)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [8,90%; 31,10%] p=0,0004	NA [NA; NA] NA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7852								
IgG	20/78 (25,6%)	NA [NA; NA]	3/43 (7,0%)	NA [NA; NA]	4,60 [1,28; 16,51] p=0,0126	3,67 [1,16; 11,66] p=0,0272	18,70% [6,30%; 31,00%] p=0,0030	3,46 [1,02; 11,75] p=0,0466
nicht-IgG	8/44 (18,2%)	NA [NA; NA]	1/16 (6,3%)	NA [NA; NA]	3,33 [0,38; 29,03] p=0,2564	2,91 [0,39; 21,46] p=0,2950	11,90% [-4,50%; 28,40%] p=0,1551	2,44 [0,30; 19,81] p=0,4047
Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,5095								
EMA-Population	19/77 (24,7%)	NA [NA; NA]	2/41 (4,9%)	NA [NA; NA]	6,39 [1,41; 28,99] p=0,0077	5,06 [1,24; 20,66] p=0,0239	19,80% [8,10%; 31,50%] p=0,0009	4,74 [1,09; 20,52] p=0,0376
Nicht EMA-Population	12/67 (17,9%)	NA [NA; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	3,06 [0,64; 14,60] p=0,1474	2,69 [0,64; 11,27] p=0,1767	11,20% [-1,60%; 24,00%] p=0,0852	2,23 [0,49; 10,17] p=0,2997
Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4218								
II	18/67 (26,9%)	NA [NA; NA]	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	10,65 [1,35; 84,03] p=0,0072	8,06 [1,13; 57,63] p=0,0376	23,50% [11,10%; 35,90%] p=0,0002	7,66 [1,02; 57,79] p=0,0483
III	9/40 (22,5%)	NA [NA; NA]	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	1,94 [0,47; 8,03] p=0,3613	1,73 [0,52; 5,74] p=0,3739	9,50% [-9,40%; 28,30%] p=0,3265	1,46 [0,39; 5,53] p=0,5741

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
I	4/37 (10,8%)	NA [NA; NA]	0/18 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,80% [0,80%; 20,80%] p=0,0342	NA [NA; NA] NA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,3004								
≤60 ml/min	17/83 (20,5%)	NA [NA; NA]	1/39 (2,6%)	NA [NA; NA]	9,79 [1,25; 76,48] p=0,0095	7,99 [1,10; 57,89] p=0,0397	17,90% [7,90%; 27,90%] p=0,0004	7,55 [1,00; 57,14] p=0,0504
>60 ml/min	14/61 (23,0%)	NA [NA; NA]	3/32 (9,4%)	NA [NA; NA]	2,88 [0,76; 10,89] p=0,1095	2,45 [0,76; 7,90] p=0,1341	13,60% [-1,00%; 28,20%] p=0,0685	2,06 [0,58; 7,32] p=0,2616

Tabelle 4-257 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - Signifikante PT (MedDRA), Studie OCTANS

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Es liegen keine signifikanten PT vor.								

Tabelle 4-258 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - Signifikante PT (MedDRA), Studie OCTANS

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Es liegen keine signifikanten PT vor.								

Verträglichkeit – UE – UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-259 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE*, Studie OCTANS

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	48/144 (33,3%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,70% [25,90%; 41,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,9999								
<75 Jahre	43/122 (35,2%)	NA [NA; NA]	0/63 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	35,20% [26,80%; 43,70%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
≥75 Jahre	5/22 (22,7%)	NA [NA; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,70% [5,20%; 40,20%] p=0,0110	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9999								
männlich	30/84 (35,7%)	NA [38,24; NA]	0/45 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	35,70% [25,50%; 46,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
weiblich	18/60 (30,0%)	NA [NA; NA]	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	30,00% [18,40%; 41,60%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,9998								
≤60 ml/min	32/83 (38,6%)	NA [26,32; NA]	0/39 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	38,60% [28,10%; 49,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
>60 ml/min	16/61 (26,2%)	NA [NA; NA]	0/32 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	26,20% [15,20%; 37,30%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,9998								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
normal	40/128 (31,3%)	NA [NA; NA]	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	31,30% [23,20%; 39,30%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
beeinträchtigt	8/16 (50,0%)	26,32 [0,03; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00% [25,50%; 74,50%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=1,0000								
I	8/37 (21,6%)	NA [NA; NA]	0/18 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	21,60% [8,40%; 34,90%] p=0,0014	NA [NA; NA] NA
II	28/67 (41,8%)	NA [10,28; NA]	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	41,80% [30,00%; 53,60%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
III	12/40 (30,0%)	NA [NA; NA]	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	30,00% [15,80%; 44,20%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,1000								
IgG	24/78 (31,6%)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	30,80% [20,50%; 41,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
nicht-IgG	15/44 (34,1%)	NA [10,28; NA]	0/16 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	34,10% [20,10%; 48,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=1,0000								
Hochrisiko	10/28 (35,7%)	NA [0,03; NA]	0/19 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	35,70% [18,00%; 53,50%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Standardrisiko	38/115 (33,0%)	NA [NA; NA]	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,00% [24,40%; 41,60%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=1,0000								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ECOG-PS 0	16/50 (32,0%)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	32,00% [19,10%; 44,90%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
ECOG-PS ≥1	32/94 (34,0%)	NA [38,24; NA]	0/51 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	34,00% [24,50%; 43,60%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,9999								
EMA-Population	28/77 (36,4%)	NA [NA; NA]	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	36,40% [25,60%; 47,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Nicht EMA- Population	20/67 (29,9%)	NA [NA; NA]	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	29,90% [18,90%; 40,80%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	109/144 (75,7%)	2,30 [1,22; 4,89]	36/71 (50,7%)	4,40 [2,30; NA]	3,20 [1,73; 5,94] p=0,0002	1,50 [1,17; 1,91] p=0,0012	25,20% [11,90%; 38,60%] p=0,0002	1,51 [1,03; 2,22] p=0,0354
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,6886								
<75 Jahre	94/122 (77,0%)	1,68 [1,12; 4,21]	32/63 (50,8%)	4,40 [2,30; NA]	3,25 [1,70; 6,23] p=0,0003	1,52 [1,17; 1,97] p=0,0018	26,30% [11,80%; 40,70%] p=0,0004	1,56 [1,04; 2,35] p=0,0314
≥75 Jahre	15/22 (68,2%)	5,62 [1,22; 33,15]	4/8 (50,0%)	NA [0,16; NA]	2,14 [0,41; 11,17] p=0,3689	1,36 [0,64; 2,88] p=0,4173	18,20% [-21,60%; 57,90%] p=0,3699	1,17 [0,38; 3,60] p=0,7816
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6698								
männlich	59/84 (70,2%)	4,89 [1,08; 13,67]	19/45 (42,2%)	NA [2,83; NA]	3,23 [1,52; 6,87] p=0,0020	1,66 [1,15; 2,41] p=0,0069	28,00% [10,60%; 45,40%] p=0,0016	1,48 [0,87; 2,52] p=0,1461
weiblich	50/60 (83,3%)	1,58 [1,12; 3,45]	17/26 (65,4%)	2,99 [0,95; NA]	2,65 [0,92; 7,61] p=0,0670	1,27 [0,94; 1,72] p=0,1151	17,90% [-2,60%; 38,50%] p=0,0873	1,46 [0,84; 2,55] p=0,1789

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,7972								
≤60 ml/min	64/83 (77,1%)	1,68 [1,12; 3,45]	21/39 (53,8%)	4,37 [1,54; NA]	2,89 [1,28; 6,50] p=0,0094	1,43 [1,05; 1,96] p=0,0247	23,30% [5,20%; 41,30%] p=0,0116	1,45 [0,88; 2,39] p=0,1484
>60 ml/min	45/61 (73,8%)	4,14 [1,15; 9,30]	15/32 (46,9%)	NA [1,25; NA]	3,19 [1,30; 7,83] p=0,0104	1,57 [1,06; 2,34] p=0,0256	26,90% [6,40%; 47,40%] p=0,0102	1,54 [0,85; 2,79] p=0,1580
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,7313								
normal	97/128 (75,8%)	1,74 [1,18; 5,62]	31/61 (50,8%)	4,40 [2,30; NA]	3,03 [1,59; 5,77] p=0,0006	1,49 [1,14; 1,95] p=0,0032	25,00% [10,40%; 39,50%] p=0,0008	1,51 [1,00; 2,29] p=0,0487
beeinträchtigt	12/16 (75,0%)	3,86 [0,56; 10,48]	5/10 (50,0%)	2,83 [0,16; NA]	3,00 [0,56; 16,07] p=0,2012	1,50 [0,76; 2,96] p=0,2434	25,00% [-12,60%; 62,60%] p=0,1920	1,37 [0,48; 3,92] p=0,5530
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3507								
I	29/37 (78,4%)	3,45 [1,22; 10,88]	10/18 (55,6%)	3,98 [1,25; NA]	2,90 [0,86; 9,78] p=0,0832	1,41 [0,90; 2,21] p=0,1309	22,80% [-3,70%; 49,30%] p=0,0916	1,17 [0,56; 2,45] p=0,6828
II	51/67 (76,1%)	1,54 [0,79; 5,36]	13/30 (43,3%)	NA [2,53; NA]	4,17 [1,67; 10,40] p=0,0017	1,76 [1,14; 2,70] p=0,0103	32,80% [12,30%; 53,20%] p=0,0017	2,11 [1,14; 3,91] p=0,0172
III	29/40 (72,5%)	1,74 [0,95; 7,29]	13/23 (56,5%)	3,45 [0,33; NA]	2,03 [0,69; 5,96] p=0,1988	1,28 [0,85; 1,93] p=0,2295	16,00% [-8,60%; 40,50%] p=0,2018	1,10 [0,56; 2,15] p=0,7791
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,5264								
IgG	60/78 (76,9%)	1,45 [0,95; 2,76]	20/43 (46,5%)	NA [2,30; NA]	3,83 [1,73; 8,51] p=0,0008	1,65 [1,17; 2,33] p=0,0040	30,40% [12,80%; 48,00%] p=0,0007	1,97 [1,18; 3,29] p=0,0099
nicht-IgG	33/44 (75,4%)	2,89 [0,82; 10,87]	8/16 (50,0%)	3,78 [0,30; NA]	3,00 [0,91; 9,90] p=0,0679	1,50 [0,89; 2,52] p=0,1256	25,00% [-2,60%; 52,60%] p=0,0763	1,42 [0,65; 3,10] p=0,3789

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,1983								
Hochrisiko	22/28 (78,6%)	1,35 [0,95; 4,21]	8/19 (42,1%)	NA [0,82; NA]	5,04 [1,40; 18,18] p=0,0115	1,87 [1,06; 3,27] p=0,0295	36,50% [9,60%; 63,40%] p=0,0079	2,70 [1,18; 6,17] p=0,0182
Standardrisiko	87/115 (75,7%)	2,69 [1,22; 6,14]	28/52 (53,8%)	3,78 [1,54; NA]	2,66 [1,33; 5,32] p=0,0050	1,41 [1,07; 1,84] p=0,0143	21,80% [6,10%; 37,50%] p=0,0063	1,30 [0,84; 2,01] p=0,2407
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4679								
ECOG-PS 0	35/50 (70,0%)	5,36 [1,51; 13,96]	10/20 (50,0%)	4,01 [1,25; NA]	2,33 [0,80; 6,77] p=0,1173	1,40 [0,87; 2,25] p=0,1644	20,00% [-5,30%; 45,30%] p=0,1217	1,22 [0,59; 2,49] p=0,5946
ECOG-PS ≥1	74/94 (78,7%)	1,45 [0,95; 3,45]	26/51 (51,0%)	5,42 [1,31; NA]	3,56 [1,70; 7,45] p=0,0006	1,54 [1,16; 2,06] p=0,0032	27,70% [11,70%; 43,80%] p=0,0007	1,65 [1,05; 2,61] p=0,0307
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,1700								
EMA-Population	58/77 (75,3%)	1,74 [1,12; 6,14]	18/41 (43,9%)	NA [2,53; NA]	3,90 [1,74; 8,73] p=0,0007	1,72 [1,19; 2,48] p=0,0041	31,40% [13,40%; 49,40%] p=0,0006	1,88 [1,09; 3,21] p=0,0221
Nicht EMA-Population	51/67 (76,1%)	2,69 [1,08; 7,29]	18/30 (60,0%)	2,83 [0,82; NA]	2,13 [0,85; 5,34] p=0,1072	1,27 [0,92; 1,75] p=0,1468	16,10% [-4,20%; 36,40%] p=0,1194	1,11 [0,64; 1,91] p=0,7128
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	101/144 (70,1%)	0,84 [0,46; 2,07]	49/71 (69,0%)	0,82 [0,62; 1,68]	1,08 [0,58; 2,00] p=0,8158	1,02 [0,84; 1,24] p=0,8177	1,60% [-11,50%; 14,60%] p=0,8158	0,98 [0,69; 1,40] p=0,9345
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,1041								
<75 Jahre	85/122 (69,7%)	0,79 [0,39; 5,06]	46/63 (73,0%)	0,72 [0,49; 1,35]	0,85 [0,43; 1,67] p=0,6364	0,95 [0,79; 1,15] p=0,6294	-3,30% [-17,00%; 10,30%] p=0,6315	0,88 [0,60; 1,27] p=0,4804

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥75 Jahre	16/22 (72,7%)	1,13 [0,26; 16,10]	3/8 (37,5%)	NA [0,69; NA]	4,44 [0,80; 24,61] p=0,0817	1,94 [0,77; 4,92] p=0,1629	35,20% [-3,10%; 73,60%] p=0,0719	2,79 [0,81; 9,69] p=0,1054
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3341								
männlich	56/84 (66,7%)	1,30 [0,43; 11,66]	32/45 (71,1%)	0,72 [0,49; 2,14]	0,81 [0,37; 1,79] p=0,6068	0,94 [0,74; 1,19] p=0,5980	-4,40% [-21,10%; 12,20%] p=0,6007	0,86 [0,55; 1,35] p=0,5084
weiblich	45/60 (75,0%)	0,61 [0,26; 2,07]	17/26 (65,4%)	0,85 [0,30; NA]	1,59 [0,59; 4,30] p=0,3640	1,15 [0,84; 1,57] p=0,3941	9,60% [-11,70%; 30,90%] p=0,3767	1,20 [0,68; 2,12] p=0,5336
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,1821								
≤60 ml/min	56/83 (67,5%)	1,18 [0,46; 3,55]	29/39 (74,4%)	0,72 [0,30; 1,41]	0,71 [0,30; 1,68] p=0,4420	0,91 [0,72; 1,15] p=0,4218	-6,90% [-23,90%; 10,10%] p=0,4273	0,81 [0,51; 1,29] p=0,3730
>60 ml/min	45/61 (73,8%)	0,72 [0,26; 6,44]	20/32 (62,5%)	1,20 [0,49; NA]	1,69 [0,68; 4,21] p=0,2629	1,18 [0,87; 1,60] p=0,2903	11,30% [-8,80%; 31,40%] p=0,2713	1,24 [0,72; 2,13] p=0,4402
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,2821								
normal	90/128 (70,3%)	0,74 [0,39; 1,81]	45/61 (73,8%)	0,76 [0,62; 1,41]	0,84 [0,42; 1,67] p=0,6236	0,95 [0,79; 1,15] p=0,6153	-3,50% [-17,00%; 10,10%] p=0,6178	0,92 [0,63; 1,32] p=0,6412
beeinträchtigt	11/16 (68,8%)	2,20 [0,20; NA]	4/10 (40,0%)	NA [0,16; NA]	3,30 [0,64; 17,16] p=0,1569	1,72 [0,75; 3,93] p=0,1998	28,80% [-9,20%; 66,70%] p=0,1373	1,48 [0,45; 4,87] p=0,5153
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8100								
I	22/37 (59,5%)	7,59 [0,46; NA]	10/18 (55,6%)	1,43 [0,49; NA]	1,17 [0,38; 3,66] p=0,7849	1,07 [0,66; 1,75] p=0,7865	3,90% [-24,00%; 31,80%] p=0,7837	1,06 [0,49; 2,29] p=0,8799
II	49/67 (73,1%)	0,43 [0,26; 1,71]	24/30 (80,0%)	0,72 [0,46; 1,41]	0,68 [0,24; 1,94] p=0,4712	0,91 [0,73; 1,15] p=0,4452	-6,90% [-24,70%; 11,00%] p=0,4501	0,89 [0,53; 1,47] p=0,6370

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
III	30/40 (75,0%)	0,79 [0,46; 6,21]	15/23 (65,2%)	0,82 [0,26; NA]	1,60 [0,52; 4,89] p=0,4117	1,15 [0,81; 1,63] p=0,4312	9,80% [-13,90%; 33,40%] p=0,4174	1,08 [0,57; 2,04] p=0,8117
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,2183								
IgG	51/78 (65,4%)	1,48 [0,49; 7,59]	33/43 (76,7%)	0,72 [0,39; 1,35]	0,57 [0,24; 1,34] p=0,1961	0,85 [0,68; 1,07] p=0,1732	-11,40% [-27,80%; 5,10%] p=0,1761	0,70 [0,44; 1,10] p=0,1180
nicht-IgG	34/44 (77,3%)	0,84 [0,26; 11,66]	10/16 (62,5%)	0,84 [0,26; NA]	2,04 [0,59; 7,00] p=0,2565	1,24 [0,82; 1,87] p=0,3128	14,80% [-12,00%; 41,50%] p=0,2792	1,13 [0,55; 2,34] p=0,7394
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,2546								
Hochrisiko	21/28 (75,0%)	0,38 [0,16; 11,66]	12/19 (63,2%)	0,82 [0,36; NA]	1,75 [0,49; 6,20] p=0,3888	1,19 [0,79; 1,78] p=0,4051	11,80% [-15,10%; 38,80%] p=0,3896	1,42 [0,69; 2,96] p=0,3427
Standardrisiko	79/115 (68,7%)	1,18 [0,46; 2,76]	37/52 (71,2%)	0,82 [0,62; 2,14]	0,89 [0,43; 1,82] p=0,7502	0,96 [0,78; 1,19] p=0,7458	-2,50% [-17,40%; 12,50%] p=0,7472	0,90 [0,60; 1,34] p=0,5935
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4403								
ECOG-PS 0	30/50 (60,0%)	1,50 [0,26; NA]	14/20 (70,0%)	1,46 [0,26; 11,11]	0,64 [0,21; 1,95] p=0,4374	0,86 [0,59; 1,24] p=0,4083	-10,00% [-34,20%; 14,20%] p=0,4188	0,81 [0,42; 1,56] p=0,5276
ECOG-PS ≥1	71/94 (75,5%)	0,69 [0,39; 1,68]	35/51 (68,6%)	0,76 [0,49; 2,14]	1,41 [0,66; 3,00] p=0,3723	1,10 [0,89; 1,37] p=0,3895	6,90% [-8,50%; 22,30%] p=0,3801	1,08 [0,71; 1,64] p=0,7069
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,7115								
EMA-Population	55/77 (71,4%)	1,18 [0,49; 3,55]	27/41 (65,9%)	0,76 [0,49; 8,08]	1,30 [0,57; 2,92] p=0,5329	1,08 [0,83; 1,41] p=0,5429	5,60% [-12,10%; 23,30%] p=0,5365	1,04 [0,65; 1,67] p=0,8636
Nicht EMA-Population	46/67 (68,7%)	0,46 [0,33; 11,66]	22/30 (73,3%)	0,89 [0,39; 5,06]	0,80 [0,30; 2,08] p=0,6436	0,94 [0,71; 1,23] p=0,6320	-4,70% [-24,00%; 14,70%] p=0,6354	0,91 [0,54; 1,54] p=0,7304
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Gesamt								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Gesamt	61/144 (42,4%)	NA [1,02; NA]	32/71 (45,1%)	NA [0,72; NA]	0,91 [0,51; 1,61] p=0,7438	0,95 [0,69; 1,30] p=0,7409	-2,40% [-16,50%; 11,70%] p=0,7425	1,04 [0,67; 1,61] p=0,8629
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,5877								
<75 Jahre	53/122 (43,4%)	NA [0,49; NA]	30/63 (47,6%)	NA [0,72; NA]	0,84 [0,46; 1,56] p=0,5893	0,91 [0,66; 1,27] p=0,5842	-4,20% [-19,30%; 11,00%] p=0,5889	1,00 [0,64; 1,58] p=0,9903
≥75 Jahre	8/22 (36,4%)	NA [0,26; NA]	2/8 (25,0%)	NA [0,16; NA]	1,71 [0,28; 10,59] p=0,5659	1,46 [0,39; 5,45] p=0,5784	11,40% [-24,80%; 47,50%] p=0,5374	1,57 [0,33; 7,45] p=0,5724
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3771								
männlich	34/84 (40,5%)	NA [1,02; NA]	22/45 (48,9%)	NA [0,36; NA]	0,71 [0,34; 1,47] p=0,3601	0,83 [0,56; 1,23] p=0,3495	-8,40% [-26,40%; 9,60%] p=0,3593	0,88 [0,51; 1,53] p=0,6587
weiblich	27/60 (45,0%)	NA [0,46; NA]	10/26 (38,5%)	NA [0,72; NA]	1,31 [0,51; 3,35] p=0,5760	1,17 [0,67; 2,05] p=0,5833	6,50% [-16,00%; 29,10%] p=0,5697	1,37 [0,66; 2,85] p=0,4025
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,0329								
≤60 ml/min	34/83 (41,0%)	NA [1,02; NA]	23/39 (59,0%)	0,92 [0,30; NA]	0,48 [0,22; 1,05] p=0,0641	0,69 [0,48; 1,00] p=0,0521	-18,00% [-36,70%; 0,70%] p=0,0593	0,67 [0,39; 1,16] p=0,1538
>60 ml/min	27/61 (44,3%)	NA [0,33; NA]	9/32 (28,1%)	NA [NA; NA]	2,03 [0,81; 5,10] p=0,1311	1,57 [0,84; 2,93] p=0,1526	16,10% [-3,80%; 36,10%] p=0,1129	1,93 [0,90; 4,14] p=0,0930
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,4954								
normal	54/128 (42,2%)	NA [0,56; NA]	29/61 (47,5%)	NA [0,72; NA]	0,81 [0,44; 1,49] p=0,4893	0,89 [0,64; 1,24] p=0,4814	-5,40% [-20,50%; 9,80%] p=0,4893	0,97 [0,61; 1,54] p=0,9010
beeinträchtigt	7/16 (43,8%)	NA [0,20; NA]	3/10 (30,0%)	NA [0,16; NA]	1,81 [0,34; 9,69] p=0,4918	1,46 [0,49; 4,37] p=0,5005	13,80% [-23,60%; 51,10%] p=0,4710	1,62 [0,41; 6,33] p=0,4891
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8388								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
I	14/37 (37,8%)	NA [0,49; NA]	8/18 (44,4%)	NA [0,36; NA]	0,76 [0,24; 2,38] p=0,6419	0,85 [0,44; 1,65] p=0,6334	-6,60% [-34,40%; 21,20%] p=0,6410	0,88 [0,36; 2,13] p=0,7786
II	32/67 (47,8%)	NA [0,36; NA]	14/30 (46,7%)	NA [0,69; NA]	1,04 [0,44; 2,48] p=0,9209	1,02 [0,65; 1,62] p=0,9208	1,10% [-20,40%; 22,60%] p=0,9205	1,16 [0,61; 2,21] p=0,6412
III	15/40 (37,5%)	NA [0,39; NA]	10/23 (43,5%)	NA [0,69; NA]	0,78 [0,28; 2,21] p=0,6432	0,86 [0,47; 1,59] p=0,6369	-6,00% [-31,20%; 19,20%] p=0,6421	0,92 [0,41; 2,08] p=0,8409
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,1419								
IgG	34/78 (43,6%)	NA [0,49; NA]	19/43 (44,2%)	NA [0,72; NA]	0,98 [0,46; 2,07] p=0,9498	0,99 [0,65; 1,50] p=0,9495	-0,60% [-19,10%; 17,90%] p=0,9496	1,08 [0,61; 1,90] p=0,7999
nicht-IgG	12/44 (27,3%)	NA [NA; NA]	8/16 (50,0%)	NA [0,26; NA]	0,37 [0,11; 1,23] p=0,1015	0,54 [0,27; 1,08] p=0,0841	-22,70% [-50,50%; 5,10%] p=0,1092	0,50 [0,20; 1,26] p=0,1411
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,9233								
Hochrisiko	9/28 (32,1%)	NA [1,02; NA]	6/19 (31,6%)	NA [0,26; NA]	1,03 [0,29; 3,58] p=0,9679	1,02 [0,43; 2,39] p=0,9676	0,60% [-26,60%; 27,70%] p=0,9675	1,09 [0,39; 3,11] p=0,8647
Standardrisiko	52/115 (45,2%)	NA [0,46; NA]	26/52 (50,0%)	3,48 [0,72; NA]	0,82 [0,43; 1,59] p=0,5674	0,90 [0,65; 1,27] p=0,5601	-4,80% [-21,10%; 11,60%] p=0,5665	1,01 [0,62; 1,63] p=0,9768
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1332								
ECOG-PS 0	10/50 (20,0%)	NA [NA; NA]	7/20 (35,0%)	NA [0,30; NA]	0,46 [0,15; 1,47] p=0,1893	0,57 [0,25; 1,29] p=0,1783	-15,00% [-38,70%; 8,70%] p=0,2141	0,58 [0,22; 1,55] p=0,2796
ECOG-PS ≥1	51/94 (54,3%)	0,49 [0,36; NA]	25/51 (49,0%)	NA [0,69; NA]	1,23 [0,62; 2,44] p=0,5480	1,11 [0,79; 1,55] p=0,5537	5,20% [-11,80%; 22,30%] p=0,5465	1,32 [0,81; 2,15] p=0,2697
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,5375								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EMA-Population	32/77 (41,6%)	NA [0,49; NA]	17/41 (41,5%)	NA [0,92; NA]	1,00 [0,47; 2,17] p=0,9921	1,00 [0,64; 1,57] p=0,9920	0,10% [-18,60%; 18,80%] p=0,9920	1,15 [0,64; 2,09] p=0,6395
Nicht EMA- Population	29/67 (43,3%)	NA [0,36; NA]	15/30 (50,0%)	NA [0,30; NA]	0,76 [0,32; 1,81] p=0,5412	0,87 [0,55; 1,36] p=0,5305	-6,70% [-28,20%; 14,80%] p=0,5397	0,89 [0,47; 1,68] p=0,7168
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	106/144 (73,6%)	0,49 [0,46; 0,56]	56/71 (78,9%)	0,69 [0,36; 0,85]	0,74 [0,38; 1,47] p=0,3966	0,93 [0,80; 1,09] p=0,3751	-5,30% [-17,20%; 6,60%] p=0,3806	0,95 [0,68; 1,34] p=0,7699
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,2671								
<75 Jahre	89/122 (73,0%)	0,48 [0,43; 0,53]	49/63 (77,8%)	0,69 [0,39; 0,92]	0,77 [0,38; 1,58] p=0,4760	0,94 [0,79; 1,11] p=0,4616	-4,80% [-17,80%; 8,10%] p=0,4648	1,02 [0,71; 1,46] p=0,9210
≥75 Jahre	17/22 (77,3%)	0,62 [0,43; 0,94]	7/8 (87,5%)	0,36 [0,03; 1,41]	0,49 [0,05; 4,95] p=0,5426	0,88 [0,63; 1,25] p=0,4818	-10,20% [-39,10%; 18,60%] p=0,4870	0,56 [0,23; 1,39] p=0,2152
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2550								
männlich	58/84 (69,0%)	0,54 [0,43; 0,92]	36/45 (80,0%)	0,66 [0,36; 0,82]	0,56 [0,23; 1,32] p=0,1841	0,86 [0,70; 1,06] p=0,1583	-11,00% [-26,30%; 4,40%] p=0,1608	0,81 [0,53; 1,25] p=0,3360
weiblich	48/60 (80,0%)	0,46 [0,36; 0,53]	20/26 (76,9%)	0,76 [0,26; 3,38]	1,20 [0,40; 3,64] p=0,7488	1,04 [0,81; 1,33] p=0,7543	3,10% [-16,00%; 22,20%] p=0,7522	1,24 [0,72; 2,13] p=0,4319
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,8331								
≤60 ml/min	58/83 (69,9%)	0,49 [0,36; 0,69]	31/39 (79,5%)	0,82 [0,36; 1,22]	0,60 [0,24; 1,48] p=0,2672	0,88 [0,71; 1,09] p=0,2359	-9,60% [-25,70%; 6,50%] p=0,2411	1,00 [0,64; 1,58] p=0,9963
>60 ml/min	48/61 (78,7%)	0,49 [0,46; 0,72]	25/32 (78,1%)	0,44 [0,33; 0,72]	1,03 [0,37; 2,92] p=0,9502	1,01 [0,80; 1,26] p=0,9501	0,60% [-17,10%; 18,20%] p=0,9500	0,89 [0,54; 1,47] p=0,6459
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,6156								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
normal	95/128 (74,2%)	0,49 [0,46; 0,56]	48/61 (78,7%)	0,69 [0,39; 0,85]	0,78 [0,38; 1,62] p=0,5043	0,94 [0,80; 1,11] p=0,4893	-4,50% [-17,20%; 8,30%] p=0,4926	1,00 [0,70; 1,43] p=0,9962
beeinträchtigt	11/16 (68,8%)	0,48 [0,26; NA]	8/10 (80,0%)	0,51 [0,03; 3,38]	0,55 [0,08; 3,59] p=0,5373	0,86 [0,55; 1,35] p=0,5120	-11,30% [-44,90%; 22,40%] p=0,5119	0,69 [0,27; 1,80] p=0,4492
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0898								
I	26/37 (70,3%)	0,56 [0,46; 9,04]	12/18 (66,7%)	1,00 [0,66; NA]	1,18 [0,35; 3,95] p=0,7880	1,05 [0,71; 1,55] p=0,7904	3,60% [-22,70%; 29,90%] p=0,7882	1,17 [0,58; 2,35] p=0,6679
II	47/67 (70,1%)	0,49 [0,39; 0,76]	28/30 (93,3%)	0,44 [0,26; 0,82]	0,17 [0,04; 0,77] p=0,0122	0,75 [0,63; 0,90] p=0,0022	-23,20% [-37,30%; -9,10%] p=0,0013	0,62 [0,38; 1,02] p=0,0603
III	33/40 (82,5%)	0,46 [0,26; 0,56]	16/23 (69,6%)	0,59 [0,33; 6,28]	2,06 [0,62; 6,89] p=0,2382	1,19 [0,87; 1,61] p=0,2742	12,90% [-9,30%; 35,10%] p=0,2532	1,49 [0,80; 2,77] p=0,2089
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,8626								
IgG	55/78 (70,5%)	0,49 [0,43; 0,92]	34/43 (79,1%)	0,69 [0,36; 0,95]	0,63 [0,26; 1,53] p=0,3090	0,89 [0,72; 1,10] p=0,2858	-8,60% [-24,40%; 7,30%] p=0,2891	0,87 [0,56; 1,36] p=0,5544
nicht-IgG	35/44 (79,5%)	0,46 [0,36; 0,62]	14/16 (87,5%)	0,53 [0,33; 0,82]	0,56 [0,11; 2,90] p=0,4850	0,91 [0,72; 1,15] p=0,4329	-0,80% [-28,10%; 12,20%] p=0,4383	0,94 [0,49; 1,79] p=0,8403
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,3078								
Hochrisiko	23/28 (82,1%)	0,43 [0,26; 0,46]	18/19 (94,7%)	0,30 [0,23; 0,49]	0,26 [0,03; 2,39] p=0,2091	0,87 [0,71; 1,06] p=0,1677	-12,60% [-30,00%; 4,80%] p=0,1555	0,71 [0,37; 1,38] p=0,3166
Standardrisiko	82/115 (71,3%)	0,53 [0,46; 0,72]	38/52 (73,1%)	0,79 [0,62; 1,22]	0,92 [0,44; 1,91] p=0,8141	0,98 [0,80; 1,19] p=0,8114	-1,80% [-16,40%; 12,80%] p=0,8121	1,10 [0,74; 1,64] p=0,6320
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1631								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ECOG-PS 0	38/50 (76,0%)	0,48 [0,36; 1,18]	13/20 (65,0%)	1,00 [0,36; NA]	1,71 [0,55; 5,25] p=0,3533	1,17 [0,82; 1,67] p=0,3911	11,00% [-13,00%; 35,00%] p=0,3695	1,41 [0,74; 2,68] p=0,2981
ECOG-PS ≥1	68/94 (72,3%)	0,49 [0,43; 0,62]	43/51 (84,3%)	0,62 [0,36; 0,76]	0,49 [0,20; 1,17] p=0,1054	0,86 [0,72; 1,02] p=0,0812	-12,00% [-25,40%; 1,50%] p=0,0814	0,82 [0,55; 1,22] p=0,3282
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,0903								
EMA-Population	54/77 (70,1%)	0,56 [0,49; 2,10]	33/41 (80,5%)	0,49 [0,33; 0,72]	0,57 [0,23; 1,42] p=0,2254	0,87 [0,71; 1,07] p=0,1978	-10,40% [-26,20%; 5,50%] p=0,2006	0,73 [0,46; 1,14] p=0,1622
Nicht EMA- Population	52/67 (77,6%)	0,46 [0,36; 0,49]	23/30 (76,7%)	0,84 [0,39; 2,10]	1,05 [0,38; 2,93] p=0,9186	1,01 [0,80; 1,28] p=0,9188	0,90% [-17,20%; 19,10%] p=0,9186	1,34 [0,81; 2,23] p=0,2603
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	121/144 (84,0%)	0,46 [0,43; 0,49]	52/71 (73,2%)	0,72 [0,39; 0,95]	1,89 [0,94; 3,81] p=0,0754	1,14 [0,98; 1,33] p=0,0987	10,20% [-1,60%; 22,00%] p=0,0888	1,44 [1,02; 2,03] p=0,0382
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,5675								
<75 Jahre	100/122 (82,0%)	0,46 [0,43; 0,49]	44/63 (69,8%)	0,72 [0,43; 0,95]	1,96 [0,97; 3,99] p=0,0606	1,17 [0,98; 1,41] p=0,0853	12,10% [-1,10%; 25,40%] p=0,0724	1,44 [0,99; 2,07] p=0,0537
≥75 Jahre	21/22 (95,5%)	0,46 [0,26; 0,49]	8/8 (100,0%)	0,43 [0,23; 2,10]	NA [NA; NA] NA	0,95 [0,87; 1,05] p=0,3173	-4,50% [-13,20%; 4,20%] p=0,3060	1,27 [0,52; 3,12] p=0,5968
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4313								
männlich	70/84 (83,3%)	0,46 [0,39; 0,46]	33/45 (73,3%)	0,43 [0,30; 0,92]	1,82 [0,76; 4,36] p=0,1789	1,14 [0,93; 1,39] p=0,2114	10,00% [-5,20%; 25,20%] p=0,1967	1,24 [0,80; 1,91] p=0,3330
weiblich	51/60 (85,0%)	0,48 [0,43; 0,49]	19/26 (73,1%)	0,99 [0,49; 8,05]	2,09 [0,68; 6,39] p=0,1945	1,16 [0,90; 1,50] p=0,2479	11,90% [-7,40%; 31,20%] p=0,2259	1,77 [1,02; 3,07] p=0,0410
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,8736								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≤60 ml/min	68/83 (81,9%)	0,46 [0,43; 0,49]	27/39 (69,2%)	0,95 [0,36; 1,22]	2,02 [0,83; 4,86] p=0,1167	1,18 [0,94; 1,49] p=0,1555	12,70% [-4,00%; 29,40%] p=0,1358	1,46 [0,92; 2,32] p=0,1097
>60 ml/min	53/61 (86,9%)	0,46 [0,33; 0,49]	25/32 (78,1%)	0,49 [0,30; 0,76]	1,85 [0,60; 5,69] p=0,2778	1,11 [0,90; 1,37] p=0,3158	8,80% [-7,90%; 25,40%] p=0,3022	1,40 [0,85; 2,31] p=0,1878
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,8175								
normal	107/128 (83,6%)	0,46 [0,43; 0,49]	44/61 (72,1%)	0,72 [0,39; 0,95]	1,97 [0,95; 4,08] p=0,0667	1,16 [0,97; 1,38] p=0,0964	11,50% [-1,50%; 24,40%] p=0,0828	1,43 [0,99; 2,06] p=0,0554
beeinträchtigt	14/16 (87,5%)	0,49 [0,20; 0,95]	8/10 (80,0%)	0,82 [0,03; 0,95]	1,75 [0,20; 14,93] p=0,6131	1,09 [0,76; 1,57] p=0,6266	7,50% [-22,10%; 37,10%] p=0,6197	1,27 [0,51; 3,20] p=0,6077
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8998								
I	29/37 (78,4%)	0,49 [0,46; 1,05]	13/18 (72,2%)	0,95 [0,66; 2,10]	1,39 [0,38; 5,09] p=0,6173	1,08 [0,78; 1,51] p=0,6299	6,20% [-18,40%; 30,70%] p=0,6235	1,29 [0,65; 2,55] p=0,4679
II	56/67 (83,6%)	0,43 [0,36; 0,49]	22/30 (73,3%)	0,48 [0,33; 6,18]	1,85 [0,66; 5,21] p=0,2422	1,14 [0,90; 1,45] p=0,2863	10,20% [-7,90%; 28,40%] p=0,2682	1,42 [0,85; 2,37] p=0,1769
III	36/40 (90,0%)	0,44 [0,26; 0,46]	17/23 (73,9%)	0,49 [0,26; 0,95]	3,18 [0,79; 12,76] p=0,0951	1,22 [0,94; 1,58] p=0,1435	16,10% [-4,10%; 36,30%] p=0,1187	1,50 [0,81; 2,77] p=0,1935
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,9403								
IgG	63/78 (80,8%)	0,49 [0,46; 0,49]	31/43 (72,1%)	0,75 [0,39; 1,02]	1,63 [0,68; 3,89] p=0,2746	1,12 [0,90; 1,39] p=0,3007	8,70% [-7,30%; 24,70%] p=0,2881	1,31 [0,83; 2,03] p=0,2485
nicht-IgG	39/44 (88,6%)	0,46 [0,33; 0,49]	12/16 (75,0%)	0,51 [0,26; 0,95]	2,60 [0,60; 11,26] p=0,1946	1,18 [0,87; 1,60] p=0,2783	13,60% [-9,60%; 36,80%] p=0,2492	1,35 [0,69; 2,63] p=0,3862
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,0941								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Hochrisiko	23/28 (82,1%)	0,39 [0,23; 0,49]	18/19 (94,7%)	0,39 [0,30; 0,49]	0,26 [0,03; 2,39] p=0,2091	0,87 [0,71; 1,06] p=0,1677	-12,60% [-30,00%; 4,80%] p=0,1555	0,93 [0,49; 1,78] p=0,8339
Standardrisiko	97/115 (84,3%)	0,46 [0,43; 0,49]	34/52 (65,4%)	0,95 [0,62; 8,05]	2,85 [1,33; 6,11] p=0,0059	1,29 [1,04; 1,60] p=0,0190	19,00% [4,40%; 33,50%] p=0,0106	1,74 [1,16; 2,61] p=0,0078
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9164								
ECOG-PS 0	40/50 (80,0%)	0,46 [0,39; 0,49]	14/20 (70,0%)	0,72 [0,26; NA]	1,71 [0,53; 5,58] p=0,3715	1,14 [0,83; 1,57] p=0,4114	10,00% [-12,90%; 32,90%] p=0,3929	1,37 [0,73; 2,57] p=0,3333
ECOG-PS ≥1	81/94 (86,2%)	0,46 [0,39; 0,49]	38/51 (74,5%)	0,66 [0,36; 1,02]	2,13 [0,90; 5,04] p=0,0816	1,16 [0,97; 1,38] p=0,1130	11,70% [-2,20%; 25,50%] p=0,0989	1,47 [0,98; 2,20] p=0,0601
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,4971								
EMA-Population	65/77 (84,4%)	0,49 [0,46; 0,49]	31/41 (75,6%)	0,72 [0,33; 1,02]	1,75 [0,68; 4,48] p=0,2442	1,12 [0,92; 1,36] p=0,2769	8,80% [-6,60%; 24,20%] p=0,2637	1,32 [0,84; 2,08] p=0,2252
Nicht EMA-Population	56/67 (83,6%)	0,43 [0,36; 0,46]	21/30 (70,0%)	0,82 [0,39; 1,22]	2,18 [0,79; 6,01] p=0,1284	1,19 [0,92; 1,54] p=0,1765	13,60% [-5,10%; 32,20%] p=0,1533	1,56 [0,93; 2,61] p=0,0937
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	138/144 (95,8%)	0,23 [0,20; 0,26]	65/71 (91,5%)	0,26 [0,23; 0,30]	2,03 [0,63; 6,57] p=0,2332	1,04 [0,97; 1,13] p=0,2785	4,00% [-3,20%; 11,20%] p=0,2757	1,23 [0,90; 1,70] p=0,1981
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,3230								
<75 Jahre	116/122 (95,1%)	0,23 [0,20; 0,26]	57/63 (90,5%)	0,26 [0,26; 0,30]	2,04 [0,63; 6,59] p=0,2293	1,05 [0,96; 1,15] p=0,2780	4,60% [-3,60%; 12,80%] p=0,2710	1,35 [0,96; 1,89] p=0,0812
≥75 Jahre	22/22 (100,0%)	0,26 [0,16; 0,46]	8/8 (100,0%)	0,23 [0,03; 0,39]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,73 [0,29; 1,86] p=0,5141
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6853								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
männlich	80/84 (95,2%)	0,26 [0,20; 0,26]	41/45 (91,1%)	0,26 [0,26; 0,30]	1,95 [0,46; 8,20] p=0,3562	1,04 [0,94; 1,16] p=0,3994	4,10% [-5,40%; 13,60%] p=0,3935	1,21 [0,81; 1,80] p=0,3575
weiblich	58/60 (96,7%)	0,23 [0,16; 0,26]	24/26 (92,3%)	0,26 [0,23; 0,59]	2,42 [0,32; 18,16] p=0,3808	1,05 [0,93; 1,18] p=0,4529	4,40% [-6,80%; 15,60%] p=0,4458	1,49 [0,89; 2,49] p=0,1337
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,4723								
≤60 ml/min	78/83 (94,0%)	0,26 [0,23; 0,36]	36/39 (92,3%)	0,26 [0,23; 0,30]	1,30 [0,29; 5,74] p=0,7296	1,02 [0,92; 1,13] p=0,7398	1,70% [-8,10%; 11,50%] p=0,7388	1,16 [0,76; 1,77] p=0,4892
>60 ml/min	60/61 (98,4%)	0,23 [0,16; 0,26]	29/32 (90,6%)	0,26 [0,23; 0,39]	6,21 [0,62; 62,29] p=0,0823	1,08 [0,97; 1,22] p=0,1665	7,70% [-2,90%; 18,30%] p=0,1522	1,52 [0,94; 2,45] p=0,0855
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,8845								
normal	123/128 (96,1%)	0,23 [0,20; 0,26]	56/61 (91,8%)	0,26 [0,23; 0,30]	2,20 [0,61; 7,89] p=0,2192	1,05 [0,96; 1,14] p=0,2791	4,30% [-3,40%; 11,90%] p=0,2722	1,27 [0,91; 1,77] p=0,1682
beeinträchtigt	15/16 (93,8%)	0,23 [0,13; 0,49]	9/10 (90,0%)	0,26 [0,03; 0,92]	1,67 [0,09; 30,06] p=0,7321	1,04 [0,82; 1,33] p=0,7412	3,70% [-18,30%; 25,80%] p=0,7389	1,46 [0,59; 3,60] p=0,4095
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9121								
I	34/37 (91,9%)	0,26 [0,16; 0,49]	16/18 (88,9%)	0,33 [0,23; 0,72]	1,42 [0,21; 9,33] p=0,7187	1,03 [0,85; 1,25] p=0,7308	3,00% [-14,00%; 20,00%] p=0,7288	1,39 [0,75; 2,59] p=0,2974
II	65/67 (97,0%)	0,23 [0,16; 0,26]	29/30 (96,7%)	0,26 [0,26; 0,30]	1,12 [0,10; 12,86] p=0,9274	1,00 [0,93; 1,09] p=0,9286	0,30% [-7,30%; 8,00%] p=0,9285	1,17 [0,72; 1,88] p=0,5300
III	39/40 (97,5%)	0,26 [0,23; 0,26]	20/23 (87,0%)	0,23 [0,16; 0,39]	5,85 [0,57; 59,91] p=0,1012	1,12 [0,95; 1,32] p=0,1763	10,50% [-4,00%; 25,10%] p=0,1566	1,26 [0,71; 2,24] p=0,4342
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,9838								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
IgG	74/78 (94,9%)	0,26 [0,23; 0,36]	39/43 (90,7%)	0,26 [0,23; 0,30]	1,90 [0,45; 8,00] p=0,3785	1,05 [0,94; 1,17] p=0,4174	4,20% [-5,80%; 14,10%] p=0,4117	1,12 [0,74; 1,69] p=0,6006
nicht-IgG	43/44 (97,7%)	0,23 [0,16; 0,39]	15/16 (93,8%)	0,26 [0,16; 0,30]	2,87 [0,17; 48,74] p=0,4517	1,04 [0,91; 1,19] p=0,5443	4,00% [-8,70%; 16,60%] p=0,5378	1,09 [0,58; 2,03] p=0,7917
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,1282								
Hochrisiko	27/28 (96,4%)	0,23 [0,16; 0,26]	19/19 (100,0%)	0,23 [0,20; 0,26]	NA [NA; NA] NA	0,96 [0,90; 1,04] p=0,3173	-3,60% [-10,40%; 3,30%] p=0,3085	0,80 [0,40; 1,57] p=0,5104
Standardrisiko	110/115 (95,7%)	0,23 [0,20; 0,26]	46/52 (88,5%)	0,26 [0,26; 0,59]	2,87 [0,83; 9,87] p=0,0837	1,08 [0,97; 1,20] p=0,1470	7,20% [-2,30%; 16,60%] p=0,1358	1,49 [1,03; 2,15] p=0,0325
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4421								
ECOG-PS 0	48/50 (96,0%)	0,23 [0,16; 0,39]	18/20 (90,0%)	0,28 [0,23; 0,72]	2,67 [0,35; 20,37] p=0,3320	1,07 [0,91; 1,25] p=0,4194	6,00% [-8,20%; 20,20%] p=0,4084	1,51 [0,85; 2,67] p=0,1567
ECOG-PS ≥1	90/94 (95,7%)	0,23 [0,20; 0,26]	47/51 (92,2%)	0,26 [0,23; 0,30]	1,92 [0,46; 8,00] p=0,3679	1,04 [0,95; 1,14] p=0,4092	3,60% [-4,80%; 12,00%] p=0,4043	1,18 [0,81; 1,73] p=0,3815
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,1911								
EMA-Population	74/77 (96,1%)	0,26 [0,23; 0,43]	38/41 (92,7%)	0,26 [0,23; 0,36]	1,95 [0,38; 10,11] p=0,4225	1,04 [0,94; 1,14] p=0,4642	3,40% [-5,60%; 12,50%] p=0,4596	1,06 [0,70; 1,61] p=0,7882
Nicht EMA-Population	64/67 (95,5%)	0,23 [0,16; 0,23]	27/30 (90,0%)	0,26 [0,26; 0,39]	2,37 [0,45; 12,49] p=0,2992	1,06 [0,93; 1,21] p=0,3695	5,50% [-6,30%; 17,30%] p=0,3599	1,64 [1,01; 2,64] p=0,0439
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	8/144 (5,6%)	NA [NA; NA]	4/71 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,29; 3,45] p=0,9940	0,99 [0,31; 3,22] p=0,9940	0,00% [-6,50%; 6,50%] p=0,9940	0,97 [0,29; 3,23] p=0,9574
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,9931								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
<75 Jahre	7/122 (5,7%)	NA [NA; NA]	4/63 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,25; 3,19] p=0,8680	0,90 [0,28; 2,97] p=0,8676	-0,60% [-7,90%; 6,70%] p=0,8696	0,87 [0,25; 2,97] p=0,8209
≥75 Jahre	1/22 (4,5%)	NA [NA; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,50% [-4,20%; 13,20%] p=0,3060	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,7495								
normal	7/128 (5,5%)	NA [NA; NA]	3/61 (4,9%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,28; 4,48] p=0,8747	1,11 [0,30; 4,15] p=0,8746	0,60% [-6,20%; 7,30%] p=0,8721	1,07 [0,28; 4,16] p=0,9188
beeinträchtigt	1/16 (6,3%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [6,47; NA]	0,60 [0,03; 10,82] p=0,7321	0,63 [0,04; 8,91] p=0,7288	-3,80% [-25,80%; 18,30%] p=0,7389	0,69 [0,04; 10,98] p=0,7890
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,9935								
Hochrisiko	1/28 (3,6%)	NA [NA; NA]	0/19 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,60% [-3,30%; 10,40%] p=0,3085	NA [NA; NA] NA
Standardrisiko	7/115 (6,1%)	NA [NA; NA]	4/52 (7,7%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,22; 2,78] p=0,6994	0,79 [0,24; 2,59] p=0,6984	-1,60% [-10,10%; 6,90%] p=0,7099	0,76 [0,22; 2,58] p=0,6547
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
≤60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS ≥1								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	23/144 (16,0%)	NA [NA; NA]	6/71 (8,5%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,77; 5,21] p=0,1446	1,83 [0,80; 4,20] p=0,1546	7,20% [-1,60%; 16,10%] p=0,1093	1,60 [0,64; 3,99] p=0,3132
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,1136								
<75 Jahre	20/122 (16,4%)	NA [NA; NA]	4/63 (6,3%)	NA [NA; NA]	2,89 [0,94; 8,87] p=0,0547	2,58 [0,92; 7,23] p=0,0709	10,00% [1,10%; 19,00%] p=0,0272	2,29 [0,77; 6,75] p=0,1344
≥75 Jahre	3/22 (13,6%)	NA [NA; NA]	2/8 (25,0%)	NA [0,79; NA]	0,47 [0,06; 3,54] p=0,4678	0,55 [0,11; 2,69] p=0,4566	-11,40% [-44,60%; 21,90%] p=0,5030	0,32 [0,04; 2,26] p=0,2517
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8815								
männlich	15/84 (17,9%)	NA [NA; NA]	4/45 (8,9%)	NA [NA; NA]	2,23 [0,69; 7,17] p=0,1724	2,01 [0,71; 5,69] p=0,1894	9,00% [-2,70%; 20,60%] p=0,1320	1,68 [0,55; 5,15] p=0,3632
weiblich	8/60 (13,3%)	NA [NA; NA]	2/26 (7,7%)	NA [NA; NA]	1,85 [0,36; 9,36] p=0,4562	1,73 [0,40; 7,61] p=0,4662	5,60% [-7,70%; 19,00%] p=0,4084	1,49 [0,31; 7,17] p=0,6224
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,8556								
≤60 ml/min	11/83 (13,3%)	NA [NA; NA]	3/39 (7,7%)	NA [NA; NA]	1,83 [0,48; 6,99] p=0,3708	1,72 [0,51; 5,83] p=0,3816	5,60% [-5,50%; 16,70%] p=0,3260	1,55 [0,43; 5,61] p=0,5076
>60 ml/min	12/61 (19,7%)	NA [NA; NA]	3/32 (9,4%)	NA [NA; NA]	2,37 [0,62; 9,10] p=0,2021	2,10 [0,64; 6,90] p=0,2224	10,30% [-3,90%; 24,50%] p=0,1551	1,65 [0,46; 5,99] p=0,4438

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,7356								
normal	19/128 (14,8%)	NA [NA; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	1,95 [0,69; 5,50] p=0,2006	1,81 [0,71; 4,62] p=0,2140	6,60% [-2,60%; 15,90%] p=0,1584	1,47 [0,54; 4,00] p=0,4521
beeinträchtigt	4/16 (25,0%)	NA [6,57; NA]	1/10 (10,0%)	NA [2,83; NA]	3,00 [0,28; 31,63] p=0,3545	2,50 [0,32; 19,30] p=0,3796	15,00% [-13,20%; 43,20%] p=0,2974	2,55 [0,28; 22,80] p=0,4027
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5954								
I	7/37 (18,9%)	NA [NA; NA]	1/18 (5,6%)	NA [NA; NA]	3,97 [0,45; 35,02] p=0,1912	3,40 [0,45; 25,62] p=0,2340	13,40% [-3,10%; 29,80%] p=0,1118	3,11 [0,38; 25,73] p=0,2927
II	11/67 (16,4%)	NA [NA; NA]	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,37; 4,39] p=0,6992	1,23 [0,43; 3,56] p=0,7005	3,10% [-12,00%; 18,10%] p=0,6880	0,96 [0,30; 3,11] p=0,9468
III	5/40 (12,5%)	NA [NA; NA]	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	3,14 [0,34; 28,71] p=0,2924	2,88 [0,36; 23,13] p=0,3208	8,20% [-5,10%; 21,40%] p=0,2264	2,68 [0,31; 22,99] p=0,3676
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,9910								
IgG	9/78 (11,5%)	NA [NA; NA]	5/43 (11,6%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,31; 3,17] p=0,9883	0,99 [0,35; 2,77] p=0,9883	-0,10% [-12,00%; 11,80%] p=0,9883	0,86 [0,28; 2,64] p=0,7989
nicht-IgG	9/44 (20,5%)	NA [NA; NA]	0/16 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	20,50% [8,50%; 32,40%] p=0,0008	NA [NA; NA]
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,6723								
Hochrisiko	4/28 (14,3%)	NA [NA; NA]	2/19 (10,5%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,23; 8,63] p=0,7077	1,36 [0,28; 6,68] p=0,7073	3,80% [-15,20%; 22,70%] p=0,6971	1,03 [0,18; 6,02] p=0,9713
Standardrisiko	19/115 (16,5%)	NA [NA; NA]	4/52 (7,7%)	NA [NA; NA]	2,38 [0,77; 7,37] p=0,1264	2,15 [0,77; 6,00] p=0,1447	8,80% [-1,10%; 18,80%] p=0,0813	1,86 [0,63; 5,53] p=0,2634
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4637								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ECOG-PS 0	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	2/20 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,23; 6,66] p=0,8135	1,20 [0,26; 5,45] p=0,8134	2,00% [-13,90%; 17,90%] p=0,8057	0,93 [0,18; 4,79] p=0,9296
ECOG-PS ≥1	17/94 (18,1%)	NA [NA; NA]	4/51 (7,8%)	NA [NA; NA]	2,59 [0,82; 8,18] p=0,0954	2,31 [0,82; 6,49] p=0,1134	10,20% [-0,50%; 21,00%] p=0,0612	2,02 [0,67; 6,07] p=0,2131
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,3348								
EMA-Population	15/77 (19,5%)	NA [NA; NA]	3/41 (7,3%)	NA [NA; NA]	3,06 [0,83; 11,29] p=0,0814	2,66 [0,82; 8,67] p=0,1039	12,20% [0,30%; 24,10%] p=0,0453	2,15 [0,61; 7,62] p=0,2341
Nicht EMA- Population	8/67 (11,9%)	NA [NA; NA]	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,30; 4,96] p=0,7817	1,19 [0,34; 4,19] p=0,7818	1,90% [-11,30%; 15,20%] p=0,7741	1,10 [0,29; 4,15] p=0,8878
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	40/144 (27,8%)	NA [NA; NA]	25/71 (35,2%)	NA [10,19; NA]	0,68 [0,36; 1,25] p=0,2190	0,77 [0,51; 1,16] p=0,2074	-8,20% [-21,40%; 5,00%] p=0,2220	0,69 [0,42; 1,15] p=0,1553
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,8900								
<75 Jahre	30/122 (24,6%)	NA [NA; NA]	21/63 (33,3%)	NA [10,19; NA]	0,65 [0,34; 1,27] p=0,2085	0,74 [0,46; 1,18] p=0,2021	-8,70% [-22,70%; 5,20%] p=0,2184	0,69 [0,39; 1,20] p=0,1886
≥75 Jahre	10/22 (45,5%)	19,61 [2,23; NA]	4/8 (50,0%)	NA [0,39; NA]	0,83 [0,17; 4,21] p=0,8282	0,91 [0,40; 2,09] p=0,8220	-4,50% [-45,00%; 35,90%] p=0,8255	0,67 [0,20; 2,18] p=0,5026
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4139								
männlich	27/84 (32,1%)	NA [NA; NA]	16/45 (35,6%)	NA [4,14; NA]	0,86 [0,40; 1,84] p=0,6963	0,90 [0,55; 1,49] p=0,6932	-3,40% [-20,60%; 13,80%] p=0,6971	0,83 [0,44; 1,54] p=0,5503
weiblich	13/60 (21,7%)	NA [NA; NA]	9/26 (34,6%)	NA [4,76; NA]	0,52 [0,19; 1,44] p=0,2089	0,63 [0,31; 1,28] p=0,1987	-12,90% [-34,00%; 8,10%] p=0,2279	0,58 [0,25; 1,36] p=0,2104
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,7251								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≤60 ml/min	22/83 (26,5%)	NA [NA; NA]	12/39 (30,8%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,35; 1,87] p=0,6257	0,86 [0,48; 1,56] p=0,6212	-4,30% [-21,60%; 13,10%] p=0,6295	0,81 [0,40; 1,64] p=0,5619
>60 ml/min	18/61 (29,5%)	NA [NA; NA]	13/32 (40,6%)	NA [2,79; NA]	0,61 [0,25; 1,50] p=0,2826	0,73 [0,41; 1,29] p=0,2723	-11,10% [-31,60%; 9,40%] p=0,2880	0,62 [0,30; 1,27] p=0,1930
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,7148								
normal	35/128 (27,3%)	NA [NA; NA]	20/61 (32,8%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,40; 1,49] p=0,4424	0,83 [0,53; 1,32] p=0,4362	-5,40% [-19,50%; 8,60%] p=0,4488	0,74 [0,43; 1,29] p=0,2937
beeinträchtigt	5/16 (31,3%)	NA [1,41; NA]	5/10 (50,0%)	4,76 [0,10; NA]	0,46 [0,09; 2,32] p=0,3485	0,63 [0,24; 1,62] p=0,3348	-18,80% [-57,20%; 19,70%] p=0,3388	0,63 [0,18; 2,17] p=0,4625
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8138								
I	12/37 (32,4%)	NA [8,38; NA]	7/18 (38,9%)	NA [2,66; NA]	0,75 [0,23; 2,43] p=0,6397	0,83 [0,40; 1,75] p=0,6319	-6,50% [-33,60%; 20,60%] p=0,6406	0,76 [0,30; 1,94] p=0,5699
II	18/67 (26,9%)	NA [NA; NA]	9/30 (30,0%)	NA [6,31; NA]	0,86 [0,33; 2,21] p=0,7515	0,90 [0,46; 1,76] p=0,7484	-3,10% [-22,70%; 16,40%] p=0,7531	0,81 [0,36; 1,82] p=0,6076
III	10/40 (25,0%)	NA [NA; NA]	9/23 (39,1%)	NA [2,63; NA]	0,52 [0,17; 1,56] p=0,2431	0,64 [0,30; 1,34] p=0,2355	-14,10% [-38,20%; 9,90%] p=0,2493	0,57 [0,23; 1,41] p=0,2226
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7601								
IgG	24/78 (30,8%)	NA [NA; NA]	17/43 (39,5%)	NA [3,45; NA]	0,68 [0,31; 1,48] p=0,3315	0,78 [0,47; 1,28] p=0,3233	-8,80% [-26,60%; 9,10%] p=0,3357	0,69 [0,37; 1,29] p=0,2463
nicht-IgG	8/44 (18,2%)	NA [NA; NA]	3/16 (18,8%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,22; 4,19] p=0,9602	0,97 [0,29; 3,21] p=0,9598	-0,60% [-22,80%; 21,70%] p=0,9601	0,94 [0,25; 3,56] p=0,9260
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,1549								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Hochrisiko	5/28 (17,9%)	NA [NA; NA]	8/19 (42,1%)	NA [2,10; NA]	0,30 [0,08; 1,13] p=0,0712	0,42 [0,16; 1,10] p=0,0779	-24,20% [-50,60%; 2,10%] p=0,0712	0,35 [0,12; 1,09] p=0,0704
Standardrisiko	35/115 (30,4%)	NA [NA; NA]	17/52 (32,7%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,45; 1,82] p=0,7712	0,93 [0,58; 1,50] p=0,7692	-2,30% [-17,50%; 13,00%] p=0,7720	0,86 [0,48; 1,54] p=0,6172
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0157								
ECOG-PS 0	13/50 (26,0%)	NA [NA; NA]	12/20 (60,0%)	2,79 [2,10; NA]	0,23 [0,08; 0,70] p=0,0078	0,43 [0,24; 0,78] p=0,0054	-34,00% [-58,70%; -9,30%] p=0,0069	0,28 [0,12; 0,63] p=0,0019
ECOG-PS ≥1	27/94 (28,7%)	NA [NA; NA]	13/51 (25,5%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,54; 2,55] p=0,6785	1,13 [0,64; 1,99] p=0,6798	3,20% [-11,80%; 18,30%] p=0,6739	1,15 [0,59; 2,22] p=0,6877
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,1817								
EMA-Population	28/77 (36,4%)	NA [8,38; NA]	15/41 (36,6%)	NA [4,76; NA]	0,99 [0,45; 2,18] p=0,9811	0,99 [0,60; 1,64] p=0,9810	-0,20% [-18,50%; 18,00%] p=0,9810	0,93 [0,49; 1,74] p=0,8098
Nicht EMA-Population	12/67 (17,9%)	NA [NA; NA]	10/30 (33,3%)	NA [4,14; NA]	0,44 [0,16; 1,17] p=0,0953	0,54 [0,26; 1,10] p=0,0910	-15,40% [-34,60%; 3,80%] p=0,1155	0,47 [0,20; 1,10] p=0,0818
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,8900								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4139								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
≤60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS ≥1								
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht-EMA-Population								

Tabelle 4-260 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)*, Studie OCTANS

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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) - UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Alter								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
≤60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS ≥1								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	67/144 (46,5%)	NA [10,51; NA]	22/71 (31,0%)	16,59 [NA; NA]	2,00 [1,07; 3,71] p=0,0276	1,50 [1,02; 2,20] p=0,0387	15,40% [2,20%; 28,50%] p=0,0219	1,44 [0,88; 2,35] p=0,1464

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,8838								
<75 Jahre	56/122 (45,9%)	NA [8,57; NA]	19/63 (30,2%)	NA [NA; NA]	1,97 [1,03; 3,75] p=0,0393	1,52 [1,00; 2,32] p=0,0512	15,70% [1,40%; 30,10%] p=0,0318	1,48 [0,88; 2,51] p=0,1415
≥ 75 Jahre	11/22 (50,0%)	34,59 [1,54; NA]	3/8 (37,5%)	16,59 [0,16; NA]	1,67 [0,32; 8,74] p=0,5507	1,33 [0,50; 3,58] p=0,5680	12,50% [-27,00%; 52,00%] p=0,5353	1,12 [0,30; 4,16] p=0,8612
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2314								
männlich	42/84 (50,0%)	22,54 [5,68; NA]	12/45 (26,7%)	NA [NA; NA]	2,75 [1,25; 6,04] p=0,0108	1,88 [1,10; 3,18] p=0,0200	23,30% [6,60%; 40,10%] p=0,0064	1,69 [0,88; 3,26] p=0,1151
weiblich	25/60 (41,7%)	NA [8,57; NA]	10/26 (38,5%)	16,59 [4,73; NA]	1,14 [0,45; 2,93] p=0,7824	1,08 [0,61; 1,92] p=0,7835	3,20% [-19,30%; 25,70%] p=0,7799	1,06 [0,51; 2,22] p=0,8746
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,9786								
≤ 60 ml/min	37/83 (44,6%)	NA [8,57; NA]	11/39 (28,2%)	NA [NA; NA]	2,05 [0,90; 4,65] p=0,0856	1,58 [0,91; 2,75] p=0,1061	16,40% [-1,30%; 34,10%] p=0,0700	1,44 [0,73; 2,85] p=0,2902
> 60 ml/min	30/61 (49,2%)	34,59 [2,33; NA]	11/32 (34,4%)	16,59 [11,27; NA]	1,85 [0,76; 4,48] p=0,1742	1,43 [0,83; 2,46] p=0,1956	14,80% [-5,90%; 35,50%] p=0,1608	1,38 [0,68; 2,79] p=0,3762
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,8879								
normal	59/128 (46,1%)	NA [8,57; NA]	19/61 (31,1%)	16,59 [NA; NA]	1,89 [0,99; 3,60] p=0,0516	1,48 [0,97; 2,25] p=0,0658	14,90% [0,50%; 29,40%] p=0,0430	1,42 [0,84; 2,41] p=0,1882
beeinträchtigt	8/16 (50,0%)	NA [1,15; NA]	3/10 (30,0%)	NA [0,16; NA]	2,33 [0,44; 12,40] p=0,3248	1,67 [0,57; 4,84] p=0,3476	20,00% [-17,50%; p=0,6371	1,38 [0,36; 5,23] p=0,6371

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
							57,50% p=0,2960	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1100								
I	13/37 (35,1%)	NA [16,46; NA]	3/18 (16,7%)	16,59 [NA; NA]	2,71 [0,66; 11,11] p=0,1609	2,11 [0,69; 6,47] p=0,1926	18,50% [-4,60%; 41,60%] p=0,1169	1,78 [0,49; 6,46] p=0,3778
II	37/67 (55,2%)	9,30 [1,28; NA]	8/30 (26,7%)	NA [NA; NA]	3,39 [1,32; 8,70] p=0,0095	2,07 [1,10; 3,89] p=0,0238	28,60% [8,80%; 48,40%] p=0,0047	2,23 [1,03; 4,82] p=0,0414
III	17/40 (42,5%)	NA [5,68; NA]	11/23 (47,8%)	11,27 [0,82; NA]	0,81 [0,29; 2,26] p=0,6845	0,89 [0,51; 1,55] p=0,6787	-5,30% [-30,80%; 20,20%] p=0,6825	0,71 [0,33; 1,54] p=0,3826
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,6071								
IgG	37/78 (47,4%)	NA [2,79; NA]	11/43 (25,6%)	NA [NA; NA]	2,63 [1,16; 5,94] p=0,0192	1,85 [1,06; 3,25] p=0,0309	21,90% [4,70%; 39,00%] p=0,0123	2,02 [1,03; 3,98] p=0,0414
nicht-IgG	22/44 (50,0%)	17,08 [1,64; NA]	5/16 (31,3%)	NA [0,30; NA]	2,20 [0,65; 7,39] p=0,2005	1,60 [0,73; 3,51] p=0,2403	18,80% [-8,30%; 45,80%] p=0,1750	1,41 [0,53; 3,78] p=0,4914
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,4388								
Hochrisiko	12/28 (42,9%)	NA [2,33; NA]	7/19 (36,8%)	16,59 [0,82; NA]	1,29 [0,39; 4,25] p=0,6833	1,16 [0,56; 2,41] p=0,6838	6,00% [-22,40%; 34,40%] p=0,6780	1,08 [0,42; 2,77] p=0,8757
Standardrisiko	55/115 (47,8%)	NA [9,30; NA]	15/52 (28,8%)	NA [NA; NA]	2,26 [1,12; 4,57] p=0,0217	1,66 [1,04; 2,65] p=0,0341	19,00% [3,70%; 34,30%] p=0,0152	1,59 [0,89; 2,84] p=0,1165
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4174								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ECOG-PS 0	19/50 (38,0%)	NA [17,08; NA]	3/20 (15,0%)	NA [NA; NA]	3,47 [0,90; 13,45] p=0,0630	2,53 [0,84; 7,62] p=0,0982	23,00% [2,40%; 43,60%] p=0,0289	2,23 [0,65; 7,67] p=0,2020
ECOG-PS ≥1	48/94 (51,1%)	16,46 [1,64; NA]	19/51 (37,3%)	16,59 [9,79; NA]	1,76 [0,88; 3,53] p=0,1125	1,37 [0,91; 2,06] p=0,1294	13,80% [-2,90%; 30,50%] p=0,1046	1,34 [0,78; 2,30] p=0,2871
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,0686								
EMA-Population	39/77 (50,6%)	22,54 [5,52; NA]	10/41 (24,4%)	16,59 [NA; NA]	3,18 [1,37; 7,38] p=0,0061	2,08 [1,16; 3,72] p=0,0139	26,30% [9,00%; 43,50%] p=0,0028	2,10 [1,04; 4,26] p=0,0391
Nicht EMA-Population	28/67 (41,8%)	NA [8,57; NA]	12/30 (40,0%)	NA [1,68; NA]	1,08 [0,45; 2,59] p=0,8691	1,04 [0,62; 1,76] p=0,8692	1,80% [-19,30%; 22,90%] p=0,8681	0,91 [0,46; 1,79] p=0,7750
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Anämie								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	35/144 (24,3%)	NA [NA; NA]	19/71 (26,8%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,45; 1,73] p=0,7171	0,92 [0,57; 1,46] p=0,7134	-2,20% [-14,30%; 9,90%] p=0,7168	0,93 [0,53; 1,64] p=0,8133
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,9513								
<75 Jahre	30/122 (24,6%)	NA [NA; NA]	17/63 (27,0%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,44; 1,76] p=0,7237	0,91 [0,55; 1,52] p=0,7218	-2,40% [-15,80%; 11,00%] p=0,7255	0,95 [0,52; 1,73] p=0,8665
≥75 Jahre	5/22 (22,7%)	NA [NA; NA]	2/8 (25,0%)	NA [0,69; NA]	0,88 [0,13; 5,82] p=0,8982	0,91 [0,22; 3,79] p=0,8958	-2,30% [-37,00%; 32,50%] p=0,8980	0,87 [0,17; 4,49] p=0,8685
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3907								
männlich	19/84 (22,6%)	NA [NA; NA]	9/45 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,48; 2,85] p=0,7319	1,13 [0,56; 2,29] p=0,7325	2,60% [-12,10%; 17,30%] p=0,7273	1,18 [0,53; 2,62] p=0,6848

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
weiblich	16/60 (26,7%)	NA [NA; NA]	10/26 (38,5%)	NA [1,41; NA]	0,58 [0,22; 1,54] p=0,2768	0,69 [0,36; 1,32] p=0,2637	-11,80% [-33,60%; 10,00%] p=0,2888	0,70 [0,32; 1,55] p=0,3823
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,9376								
≤60 ml/min	16/83 (19,3%)	NA [NA; NA]	8/39 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,36; 2,39] p=0,8733	0,94 [0,44; 2,01] p=0,8725	-1,20% [-16,50%; 14,00%] p=0,8738	0,97 [0,41; 2,28] p=0,9481
>60 ml/min	19/61 (31,1%)	NA [NA; NA]	11/32 (34,4%)	NA [1,51; NA]	0,86 [0,35; 2,14] p=0,7531	0,91 [0,49; 1,66] p=0,7502	-3,20% [-23,40%; 16,90%] p=0,7535	0,94 [0,44; 1,98] p=0,8631
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,3025								
normal	31/128 (24,2%)	NA [NA; NA]	18/61 (29,5%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,39; 1,51] p=0,4391	0,82 [0,50; 1,35] p=0,4335	-5,30% [-18,90%; 8,40%] p=0,4472	0,83 [0,46; 1,49] p=0,5370
beeinträchtigt	4/16 (25,0%)	NA [0,43; NA]	1/10 (10,0%)	NA [0,26; NA]	3,00 [0,28; 31,63] p=0,3545	2,50 [0,32; 19,30] p=0,3796	15,00% [-13,20%; 43,20%] p=0,2974	2,67 [0,30; 23,91] p=0,3795
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4775								
I	5/37 (13,5%)	NA [NA; NA]	1/18 (5,6%)	NA [NA; NA]	2,66 [0,29; 24,61] p=0,3788	2,43 [0,31; 19,31] p=0,4004	8,00% [-7,30%; 23,20%] p=0,3072	2,63 [0,31; 22,60] p=0,3785
II	21/67 (31,3%)	NA [NA; NA]	10/30 (33,3%)	NA [10,51; NA]	0,91 [0,36; 2,29] p=0,8468	0,94 [0,51; 1,74] p=0,8452	-2,00% [-22,20%; 18,20%] p=0,8469	0,95 [0,45; 2,03] p=0,9049
III	9/40 (22,5%)	NA [NA; NA]	8/23 (34,8%)	NA [0,82; NA]	0,54 [0,17; 1,69] p=0,2942	0,65 [0,29; 1,44] p=0,2874	-12,30% [-35,70%; 11,10%] p=0,3030	0,66 [0,25; 1,71] p=0,3889
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,1566								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
IgG	14/78 (17,9%)	NA [NA; NA]	12/43 (27,9%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,23; 1,37] p=0,2037	0,64 [0,33; 1,26] p=0,2001	-10,00% [-25,80%; 5,90%] p=0,2191	0,63 [0,29; 1,37] p=0,2481
nicht-IgG	14/44 (31,8%)	NA [NA; NA]	3/16 (18,8%)	NA [NA; NA]	2,02 [0,49; 8,25] p=0,3246	1,70 [0,56; 5,14] p=0,3495	13,10% [-10,50%; 36,60%] p=0,2770	1,87 [0,53; 6,55] p=0,3277
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,6782								
Hochrisiko	8/28 (28,6%)	NA [NA; NA]	7/19 (36,8%)	NA [0,49; NA]	0,69 [0,20; 2,37] p=0,5548	0,78 [0,34; 1,78] p=0,5485	-8,30% [-35,70%; 19,10%] p=0,5540	0,84 [0,30; 2,34] p=0,7388
Standardrisiko	27/115 (23,5%)	NA [NA; NA]	12/52 (23,1%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,47; 2,22] p=0,9549	1,02 [0,56; 1,85] p=0,9548	0,40% [-13,40%; 14,20%] p=0,9546	1,04 [0,53; 2,06] p=0,9076
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1536								
ECOG-PS 0	11/50 (22,0%)	NA [NA; NA]	2/20 (10,0%)	NA [NA; NA]	2,54 [0,51; 12,66] p=0,2469	2,20 [0,54; 9,05] p=0,2746	12,00% [-5,50%; 29,50%] p=0,1779	2,47 [0,54; 11,20] p=0,2417
ECOG-PS ≥1	24/94 (25,5%)	NA [NA; NA]	17/51 (33,3%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,33; 1,44] p=0,3209	0,77 [0,46; 1,29] p=0,3144	-7,80% [-23,50%; 7,90%] p=0,3287	0,75 [0,40; 1,40] p=0,3702
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,0475								
EMA-Population	16/77 (20,8%)	NA [NA; NA]	14/41 (34,1%)	NA [10,51; NA]	0,51 [0,22; 1,18] p=0,1138	0,61 [0,33; 1,12] p=0,1099	-13,40% [-30,50%; 3,70%] p=0,1257	0,56 [0,27; 1,16] p=0,1169
Nicht EMA-Population	19/67 (28,4%)	NA [NA; NA]	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,98 [0,66; 5,93] p=0,2198	1,70 [0,70; 4,13] p=0,2397	11,70% [-5,50%; 28,80%] p=0,1816	1,97 [0,73; 5,31] p=0,1803
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Gesamt								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Gesamt	45/144 (31,3%)	NA [NA; NA]	17/71 (23,9%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,77; 2,84] p=0,2448	1,32 [0,81; 2,15] p=0,2577	7,60% [-4,80%; 20,10%] p=0,2280	1,47 [0,84; 2,58] p=0,1813
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,9838								
<75 Jahre	38/122 (31,1%)	NA [NA; NA]	17/63 (27,0%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,62; 2,40] p=0,5582	1,15 [0,71; 1,87] p=0,5615	4,20% [-9,50%; 17,90%] p=0,5514	1,26 [0,70; 2,24] p=0,4381
≥75 Jahre	7/22 (31,8%)	NA [0,49; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	31,80% [12,40%; 51,30%] p=0,0014	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7659								
männlich	28/84 (33,3%)	NA [NA; NA]	12/45 (26,7%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,62; 3,06] p=0,4370	1,25 [0,71; 2,21] p=0,4438	6,70% [-9,70%; 23,10%] p=0,4253	1,34 [0,68; 2,67] p=0,4004
weiblich	17/60 (28,3%)	NA [NA; NA]	5/26 (19,2%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,54; 5,12] p=0,3770	1,47 [0,61; 3,57] p=0,3905	9,10% [-9,90%; 28,10%] p=0,3467	1,69 [0,62; 4,62] p=0,3034
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,1782								
≤60 ml/min	23/83 (27,7%)	NA [NA; NA]	11/39 (28,2%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,42; 2,28] p=0,9549	0,98 [0,53; 1,81] p=0,9547	-0,50% [-17,60%; 16,60%] p=0,9548	0,99 [0,48; 2,06] p=0,9836
>60 ml/min	22/61 (36,1%)	NA [NA; NA]	6/32 (18,8%)	NA [NA; NA]	2,44 [0,87; 6,85] p=0,0854	1,92 [0,87; 4,26] p=0,1067	17,30% [-0,80%; 35,40%] p=0,0610	2,33 [0,94; 5,78] p=0,0689
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,4791								
normal	41/128 (32,0%)	NA [NA; NA]	14/61 (23,0%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,78; 3,19] p=0,2000	1,40 [0,83; 2,36] p=0,2129	9,10% [-4,20%; 22,40%] p=0,1806	1,59 [0,86; 2,92] p=0,1390
beeinträchtigt	4/16 (25,0%)	NA [20,73; NA]	3/10 (30,0%)	NA [0,20; NA]	0,78 [0,13; 4,54] p=0,7839	0,83 [0,23; 2,97] p=0,7787	-5,00% [-40,50%; 30,50%] p=0,0001	0,65 [0,13; 3,24] p=0,5965

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
							30,50% p=0,7822	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8465								
I	7/37 (18,9%)	NA [NA; NA]	3/18 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,26; 5,17] p=0,8404	1,14 [0,33; 3,88] p=0,8399	2,30% [-19,10%; 23,60%] p=0,8362	1,25 [0,32; 4,84] p=0,7487
II	26/67 (38,8%)	NA [1,08; NA]	8/30 (26,7%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,68; 4,49] p=0,2493	1,46 [0,75; 2,83] p=0,2690	12,10% [-7,50%; 31,80%] p=0,2262	1,65 [0,74; 3,68] p=0,2230
III	12/40 (30,0%)	NA [NA; NA]	6/23 (26,1%)	NA [8,77; NA]	1,21 [0,38; 3,84] p=0,7426	1,15 [0,50; 2,65] p=0,7429	3,90% [-19,00%; 26,80%] p=0,7375	1,24 [0,46; 3,35] p=0,6660
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,3519								
IgG	22/78 (28,2%)	NA [NA; NA]	10/43 (23,3%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,55; 3,07] p=0,5563	1,21 [0,63; 2,32] p=0,5596	4,90% [-11,10%; 21,00%] p=0,5468	1,26 [0,59; 2,70] p=0,5464
nicht-IgG	10/44 (22,7%)	NA [NA; NA]	5/16 (31,3%)	NA [0,43; NA]	0,65 [0,18; 2,31] p=0,5038	0,73 [0,29; 1,80] p=0,4920	-8,50% [-34,40%; 17,30%] p=0,5184	0,73 [0,25; 2,17] p=0,5732
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,5742								
Hochrisiko	8/28 (28,6%)	NA [NA; NA]	5/19 (26,3%)	NA [0,72; NA]	1,12 [0,30; 4,15] p=0,8667	1,09 [0,42; 2,82] p=0,8658	2,30% [-23,70%; 28,20%] p=0,8646	1,13 [0,36; 3,50] p=0,8358
Standardrisiko	37/115 (32,2%)	NA [NA; NA]	12/52 (23,1%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,74; 3,36] p=0,2333	1,39 [0,79; 2,45] p=0,2471	9,10% [-5,20%; 23,40%] p=0,2119	1,59 [0,82; 3,07] p=0,1675
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0548								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ECOG-PS 0	7/50 (14,0%)	NA [NA; NA]	5/20 (25,0%)	NA [5,78; NA]	0,49 [0,14; 1,77] p=0,2734	0,56 [0,20; 1,56] p=0,2670	-11,00% [-32,30%; 10,30%] p=0,3109	0,57 [0,18; 1,80] p=0,3363
ECOG-PS ≥1	38/94 (40,4%)	NA [20,73; NA]	12/51 (23,5%)	NA [NA; NA]	2,21 [1,02; 4,75] p=0,0417	1,72 [0,99; 2,98] p=0,0548	16,90% [1,60%; 32,20%] p=0,0304	2,02 [1,05; 3,89] p=0,0361
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,1113								
EMA-Population	23/77 (29,9%)	NA [NA; NA]	6/41 (14,6%)	NA [NA; NA]	2,48 [0,92; 6,71] p=0,0684	2,04 [0,90; 4,61] p=0,0861	15,20% [0,40%; 30,10%] p=0,0448	2,41 [0,98; 5,95] p=0,0564
Nicht EMA-Population	22/67 (32,8%)	NA [NA; NA]	11/30 (36,7%)	NA [0,99; NA]	0,84 [0,34; 2,08] p=0,7142	0,90 [0,50; 1,60] p=0,7101	-3,80% [-24,40%; 16,80%] p=0,7153	0,90 [0,43; 1,89] p=0,7843
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	59/144 (41,0%)	NA [10,84; NA]	36/71 (50,7%)	5,78 [0,92; NA]	0,68 [0,39; 1,22] p=0,1964	0,82 [0,61; 1,10] p=0,1821	-9,30% [-23,40%; 4,80%] p=0,1951	0,77 [0,51; 1,19] p=0,2388
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,2566								
<75 Jahre	51/122 (41,8%)	NA [7,62; NA]	31/63 (49,2%)	NA [0,92; NA]	0,74 [0,40; 1,37] p=0,3381	0,85 [0,61; 1,18] p=0,3281	-7,40% [-22,50%; 7,70%] p=0,3376	0,82 [0,52; 1,30] p=0,4063
≥75 Jahre	8/22 (36,4%)	NA [2,10; NA]	5/8 (62,5%)	3,32 [0,03; NA]	0,34 [0,06; 1,83] p=0,2091	0,58 [0,27; 1,26] p=0,1683	-26,10% [-65,20%; 13,00%] p=0,1902	0,40 [0,13; 1,23] p=0,1102
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2170								
männlich	33/84 (39,3%)	NA [6,21; NA]	25/45 (55,6%)	2,07 [0,72; NA]	0,52 [0,25; 1,08] p=0,0778	0,71 [0,49; 1,03] p=0,0685	-16,30% [-34,20%; 1,60%] p=0,0746	0,60 [0,35; 1,03] p=0,0625

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
weiblich	26/60 (43,3%)	NA [4,21; NA]	11/26 (42,3%)	NA [1,05; NA]	1,04 [0,41; 2,65] p=0,9301	1,02 [0,60; 1,75] p=0,9299	1,00% [-21,70%; 23,80%] p=0,9296	1,09 [0,53; 2,21] p=0,8177
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,3661								
≤60 ml/min	33/83 (39,8%)	NA [6,54; NA]	17/39 (43,6%)	NA [2,07; NA]	0,85 [0,40; 1,85] p=0,6895	0,91 [0,58; 1,42] p=0,6850	-3,80% [-22,60%; 15,00%] p=0,6895	0,92 [0,51; 1,67] p=0,7830
>60 ml/min	26/61 (42,6%)	NA [6,21; NA]	19/32 (59,4%)	0,92 [0,59; NA]	0,51 [0,21; 1,21] p=0,1266	0,72 [0,48; 1,08] p=0,1118	-16,80% [-37,80%; 4,30%] p=0,1190	0,60 [0,33; 1,10] p=0,0968
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,1203								
normal	53/128 (41,4%)	NA [7,62; NA]	28/61 (45,9%)	NA [0,92; NA]	0,83 [0,45; 1,54] p=0,5604	0,90 [0,64; 1,27] p=0,5543	-4,50% [-19,60%; 10,60%] p=0,5606	0,89 [0,56; 1,41] p=0,6202
beeinträchtigt	6/16 (37,5%)	32,33 [1,18; NA]	8/10 (80,0%)	0,84 [0,26; 5,52]	0,15 [0,02; 0,95] p=0,0381	0,47 [0,23; 0,95] p=0,0350	-42,50% [-76,80%; - 8,20%] p=0,0152	0,26 [0,08; 0,81] p=0,0202
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2314								
I	13/37 (35,1%)	NA [6,54; NA]	7/18 (38,9%)	NA [3,71; NA]	0,85 [0,27; 2,73] p=0,7879	0,90 [0,44; 1,87] p=0,7840	-3,80% [-31,00%; 23,50%] p=0,7873	0,84 [0,33; 2,15] p=0,7194
II	24/67 (35,8%)	NA [10,84; NA]	17/30 (56,7%)	1,51 [0,49; NA]	0,43 [0,18; 1,03] p=0,0560	0,63 [0,40; 0,99] p=0,0448	-20,80% [-42,00%; 0,30%] p=0,0531	0,52 [0,28; 0,98] p=0,0428
III	22/40 (55,0%)	1,05 [0,49; NA]	12/23 (52,2%)	0,92 [0,59; NA]	1,12 [0,40; 3,13] p=0,8298	1,05 [0,65; 1,71] p=0,8299	2,80% [-22,80%; 28,40%] p=0,8286	1,16 [0,56; 2,37] p=0,6927
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,4197								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
IgG	32/78 (41,0%)	NA [6,21; NA]	19/43 (43,42%)	NA [0,92; NA]	0,88 [0,41; 1,86] p=0,7372	0,93 [0,60; 1,42] p=0,7343	-3,20% [-21,60%; 15,30%] p=0,7367	0,91 [0,51; 1,62] p=0,7529
nicht-IgG	22/44 (50,0%)	32,33 [0,62; NA]	11/16 (68,8%)	0,90 [0,36; NA]	0,46 [0,14; 1,53] p=0,2005	0,73 [0,47; 1,13] p=0,1590	-18,80% [-45,80%; 8,30%] p=0,1750	0,58 [0,28; 1,22] p=0,1532
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,3257								
Hochrisiko	13/28 (46,4%)	NA [0,46; NA]	13/19 (68,4%)	0,92 [0,36; NA]	0,40 [0,12; 1,35] p=0,1409	0,68 [0,41; 1,12] p=0,1297	-22,00% [-49,90%; 5,90%] p=0,1223	0,54 [0,25; 1,19] p=0,1284
Standardrisiko	45/115 (39,1%)	NA [NA; NA]	23/52 (44,2%)	NA [1,05; NA]	0,81 [0,42; 1,57] p=0,5357	0,89 [0,60; 1,29] p=0,5284	-5,10% [-21,30%; 11,10%] p=0,5367	0,90 [0,54; 1,49] p=0,6692
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2964								
ECOG-PS 0	24/50 (48,0%)	NA [0,89; NA]	9/20 (45,0%)	NA [0,43; NA]	1,13 [0,40; 3,19] p=0,8216	1,07 [0,61; 1,88] p=0,8225	3,00% [-22,80%; 28,80%] p=0,8199	1,06 [0,49; 2,31] p=0,8763
ECOG-PS ≥1	35/94 (37,2%)	NA [32,33; NA]	27/51 (52,9%)	5,52 [0,92; NA]	0,53 [0,26; 1,05] p=0,0689	0,70 [0,49; 1,02] p=0,0613	-15,70% [-32,50%; 1,10%] p=0,0673	0,63 [0,38; 1,05] p=0,0772
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,0940								
EMA-Population	28/77 (36,4%)	NA [32,33; NA]	23/41 (56,1%)	3,38 [0,72; NA]	0,45 [0,21; 0,97] p=0,0402	0,65 [0,43; 0,97] p=0,0340	-19,70% [-38,30%; - 1,10%] p=0,0376	0,53 [0,30; 0,93] p=0,0274
Nicht EMA-Population	31/67 (46,3%)	NA [0,89; NA]	13/30 (43,3%)	NA [0,92; NA]	1,13 [0,47; 2,68] p=0,7895	1,07 [0,66; 1,73] p=0,7906	2,90% [-18,40%; 24,30%] p=0,7878	1,16 [0,60; 2,23] p=0,6606
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Gesamt								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Gesamt	67/144 (46,5%)	NA [1,18; NA]	32/71 (45,1%)	NA [1,05; NA]	1,07 [0,60; 1,92] p=0,8235	1,04 [0,76; 1,41] p=0,8234	1,60% [-12,30%; 15,50%] p=0,8215	1,04 [0,68; 1,60] p=0,8545
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,2551								
<75 Jahre	54/122 (44,3%)	NA [1,18; NA]	29/63 (46,0%)	NA [0,95; NA]	0,93 [0,51; 1,72] p=0,8191	0,96 [0,69; 1,34] p=0,8177	-1,80% [-16,90%; 13,40%] p=0,8188	0,94 [0,59; 1,48] p=0,7723
≥75 Jahre	13/22 (59,1%)	1,12 [0,46; NA]	3/8 (37,5%)	NA [0,46; NA]	2,41 [0,46; 12,72] p=0,3027	1,58 [0,60; 4,12] p=0,3531	21,60% [-17,70%; 60,90%] p=0,2820	2,12 [0,58; 7,66] p=0,2533
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5193								
männlich	38/84 (45,2%)	NA [1,15; NA]	21/45 (46,7%)	NA [0,95; NA]	0,94 [0,46; 1,95] p=0,8771	0,97 [0,66; 1,43] p=0,8762	-1,40% [-19,50%; 16,60%] p=0,8767	0,94 [0,55; 1,62] p=0,8254
weiblich	29/60 (48,3%)	NA [1,08; NA]	11/26 (42,3%)	NA [0,95; NA]	1,28 [0,50; 3,23] p=0,6090	1,14 [0,68; 1,92] p=0,6154	6,00% [-16,80%; 28,80%] p=0,6047	1,26 [0,63; 2,56] p=0,5142
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,7031								
≤60 ml/min	32/83 (38,6%)	NA [7,62; NA]	13/39 (33,3%)	NA [8,05; NA]	1,25 [0,56; 2,79] p=0,5788	1,16 [0,69; 1,95] p=0,5836	5,20% [-12,90%; 23,30%] p=0,5724	1,17 [0,61; 2,24] p=0,6455
>60 ml/min	35/61 (57,4%)	1,15 [0,53; NA]	19/32 (59,4%)	1,07 [0,72; NA]	0,92 [0,39; 2,20] p=0,8536	0,97 [0,68; 1,38] p=0,8518	-2,00% [-23,10%; 19,10%] p=0,8525	0,99 [0,56; 1,75] p=0,9724
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,2035								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
normal	62/128 (48,4%)	NA [1,15; NA]	27/61 (44,3%)	NA [1,08; NA]	1,18 [0,64; 2,18] p=0,5918	1,09 [0,78; 1,53] p=0,5963	4,20% [-11,00%; 19,40%] p=0,5897	1,15 [0,72; 1,82] p=0,5560
beeinträchtigt	5/16 (31,3%)	NA [1,18; NA]	5/10 (50,0%)	NA [0,36; NA]	0,46 [0,09; 2,32] p=0,3485	0,63 [0,24; 1,62] p=0,3348	-18,80% [-57,20%; 19,70%] p=0,3388	0,44 [0,13; 1,55] p=0,2008
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5827								
I	12/37 (32,4%)	NA [7,62; NA]	4/18 (22,2%)	NA [8,05; NA]	1,68 [0,46; 6,21] p=0,4383	1,46 [0,55; 3,89] p=0,4502	10,20% [-14,20%; 34,60%] p=0,4125	1,67 [0,53; 5,24] p=0,3835
II	31/67 (46,3%)	NA [1,12; NA]	15/30 (50,0%)	NA [0,72; NA]	0,86 [0,36; 2,04] p=0,7351	0,93 [0,59; 1,44] p=0,7304	-3,70% [-25,20%; 17,80%] p=0,7339	0,85 [0,45; 1,59] p=0,6056
III	24/40 (60,0%)	1,15 [0,46; NA]	13/23 (56,5%)	8,05 [0,72; NA]	1,15 [0,41; 3,26] p=0,7888	1,06 [0,69; 1,65] p=0,7896	3,50% [-21,80%; 28,80%] p=0,7877	1,11 [0,56; 2,22] p=0,7702
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,4455								
IgG	38/78 (48,7%)	NA [1,12; NA]	19/43 (44,2%)	NA [0,95; NA]	1,20 [0,57; 2,53] p=0,5118	1,10 [0,73; 1,65] p=0,6372	4,50% [-14,00%; 23,10%] p=0,6317	1,17 [0,67; 2,05] p=0,5745
nicht-IgG	21/44 (47,7%)	NA [0,53; NA]	8/16 (50,0%)	NA [0,33; NA]	0,91 [0,29; 2,87] p=0,8772	0,95 [0,53; 1,70] p=0,8750	-2,30% [-30,90%; 26,30%] p=0,8762	0,82 [0,36; 1,89] p=0,6468
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,0809								
Hochrisiko	13/28 (46,4%)	NA [0,49; NA]	12/19 (63,2%)	0,72 [0,36; NA]	0,51 [0,15; 1,67] p=0,2645	0,73 [0,43; 1,24] p=0,2512	-16,70% [-45,20%; 11,80%] p=0,2102	0,60 [0,27; 1,34] p=0,2102

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
							11,80% p=0,2498	
Standardrisiko	54/115 (47,0%)	NA [1,15; NA]	20/52 (38,5%)	NA [8,05; NA]	1,42 [0,73; 2,76] p=0,3076	1,22 [0,82; 1,81] p=0,3219	8,50% [-7,60%; 24,60%] p=0,3000	1,35 [0,80; 2,28] p=0,2540
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9140								
ECOG-PS 0	26/50 (52,0%)	3,79 [0,53; NA]	10/20 (50,0%)	NA [0,72; NA]	1,08 [0,38; 3,06] p=0,8806	1,04 [0,62; 1,74] p=0,8808	2,00% [-23,90%; 27,90%] p=0,8798	1,07 [0,51; 2,25] p=0,8608
ECOG-PS ≥1	41/94 (43,6%)	NA [1,18; NA]	22/51 (43,1%)	NA [1,05; NA]	1,02 [0,51; 2,03] p=0,9558	1,01 [0,69; 1,49] p=0,9557	0,50% [-16,40%; 17,40%] p=0,9556	1,00 [0,59; 1,70] p=0,9894
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,4626								
EMA-Population	38/77 (49,4%)	11,96 [1,02; NA]	18/41 (43,9%)	NA [0,95; NA]	1,25 [0,58; 2,67] p=0,5742	1,12 [0,74; 1,70] p=0,5792	5,40% [-13,40%; 24,30%] p=0,5711	1,21 [0,68; 2,14] p=0,5168
Nicht EMA-Population	29/67 (43,3%)	NA [1,15; NA]	14/30 (46,7%)	NA [0,92; NA]	0,87 [0,37; 2,07] p=0,7578	0,93 [0,58; 1,49] p=0,7540	-3,40% [-24,80%; 18,10%] p=0,7571	0,87 [0,45; 1,65] p=0,6618
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	111/144 (77,1%)	0,46 [0,43; 0,49]	53/71 (74,6%)	0,72 [0,49; 0,95]	1,15 [0,59; 2,25] p=0,6779	1,03 [0,88; 1,22] p=0,6820	2,60% [-9,60%; 14,70%] p=0,6804	1,20 [0,85; 1,68] p=0,3074
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,9960								
<75 Jahre	93/122 (76,2%)	0,46 [0,39; 0,53]	47/63 (74,6%)	0,72 [0,49; 0,95]	1,09 [0,54; 2,21] p=0,8075	1,02 [0,86; 1,22] p=0,8090	1,60% [-11,50%; 14,80%] p=0,8083	1,21 [0,84; 1,74] p=0,2971

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥75 Jahre	18/22 (81,8%)	0,48 [0,36; 0,53]	6/8 (75,0%)	0,77 [0,03; NA]	1,50 [0,22; 10,36] p=0,6848	1,09 [0,70; 1,70] p=0,7021	6,80% [-27,20%; 40,90%] p=0,6948	1,26 [0,48; 3,27] p=0,6401
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2978								
männlich	63/84 (75,0%)	0,46 [0,39; 0,53]	34/45 (75,6%)	0,72 [0,36; 0,92]	0,97 [0,42; 2,25] p=0,9447	0,99 [0,81; 1,22] p=0,9443	-0,60% [-16,20%; 15,00%] p=0,9444	1,03 [0,67; 1,59] p=0,8773
weiblich	48/60 (80,0%)	0,49 [0,39; 0,53]	19/26 (73,1%)	0,97 [0,59; 8,05]	1,47 [0,50; 4,31] p=0,4798	1,09 [0,84; 1,43] p=0,5039	6,90% [-12,90%; 26,80%] p=0,4937	1,61 [0,93; 2,78] p=0,0868
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,6960								
≤60 ml/min	59/83 (71,1%)	0,49 [0,43; 0,85]	28/39 (71,8%)	0,95 [0,36; 5,78]	0,97 [0,41; 2,25] p=0,9358	0,99 [0,78; 1,26] p=0,9352	-0,70% [-17,90%; 16,50%] p=0,9353	1,14 [0,72; 1,81] p=0,5841
>60 ml/min	52/61 (85,2%)	0,46 [0,36; 0,49]	25/32 (78,1%)	0,71 [0,36; 0,85]	1,62 [0,54; 4,84] p=0,3899	1,09 [0,88; 1,35] p=0,4177	7,10% [-9,70%; 24,00%] p=0,4079	1,35 [0,83; 2,22] p=0,2286
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,5929								
normal	98/128 (76,6%)	0,46 [0,43; 0,49]	44/61 (72,1%)	0,72 [0,43; 0,99]	1,26 [0,63; 2,52] p=0,5111	1,06 [0,88; 1,27] p=0,5233	4,40% [-9,00%; 17,90%] p=0,5179	1,28 [0,89; 1,85] p=0,1802
beeinträchtigt	13/16 (81,3%)	0,57 [0,23; 20,73]	9/10 (90,0%)	0,82 [0,20; 3,38]	0,48 [0,04; 5,40] p=0,5552	0,90 [0,66; 1,24] p=0,5221	-8,80% [-35,40%; 17,90%] p=0,5203	0,82 [0,34; 1,98] p=0,6536
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3756								
I	24/37 (64,9%)	0,85 [0,49; 32,33]	12/18 (66,7%)	5,52 [0,95; NA]	0,92 [0,28; 3,03] p=0,8961	0,97 [0,65; 1,46] p=0,8942	-1,80% [-28,50%; 24,90%] p=0,8946	1,19 [0,59; 2,42] p=0,6266

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
II	52/67 (77,6%)	0,46 [0,36; 0,49]	25/30 (83,3%)	0,46 [0,30; 0,82]	0,69 [0,23; 2,12] p=0,5219	0,93 [0,76; 1,14] p=0,4971	-5,70% [-22,40%; 10,90%] p=0,5008	0,95 [0,58; 1,55] p=0,8247
III	35/40 (87,5%)	0,43 [0,26; 0,46]	16/23 (69,6%)	0,72 [0,26; 0,92]	3,06 [0,84; 11,14] p=0,0834	1,26 [0,94; 1,69] p=0,1270	17,90% [-3,50%; 39,40%] p=0,1007	1,64 [0,89; 3,02] p=0,1160
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,4078								
IgG	60/78 (76,9%)	0,49 [0,46; 0,89]	31/43 (72,1%)	0,82 [0,49; 3,71]	1,29 [0,55; 3,02] p=0,5576	1,07 [0,85; 1,33] p=0,5672	4,80% [-11,50%; 21,20%] p=0,5625	1,20 [0,77; 1,87] p=0,4128
nicht-IgG	33/44 (75,0%)	0,44 [0,26; 0,53]	13/16 (81,3%)	0,36 [0,26; 0,72]	0,69 [0,17; 2,89] p=0,6157	0,92 [0,69; 1,23] p=0,5894	-6,30% [-29,40%; 16,80%] p=0,5945	0,91 [0,47; 1,77] p=0,7845
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,1413								
Hochrisiko	22/28 (78,6%)	0,44 [0,26; 0,49]	17/19 (89,5%)	0,36 [0,23; 0,72]	0,43 [0,08; 2,41] p=0,3343	0,88 [0,69; 1,13] p=0,3033	-10,90% [-31,40%; 9,60%] p=0,2979	0,80 [0,41; 1,55] p=0,5122
Standardrisiko	88/115 (76,5%)	0,49 [0,43; 0,53]	36/52 (69,2%)	0,94 [0,72; 3,71]	1,45 [0,70; 3,01] p=0,3198	1,10 [0,90; 1,36] p=0,3444	7,30% [-7,50%; 22,00%] p=0,3324	1,45 [0,97; 2,15] p=0,0682
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3034								
ECOG-PS 0	41/50 (82,0%)	0,48 [0,33; 0,53]	14/20 (70,0%)	0,94 [0,39; NA]	1,95 [0,59; 6,47] p=0,2725	1,17 [0,85; 1,60] p=0,3248	12,00% [-10,70%; 34,70%] p=0,3008	1,61 [0,87; 2,99] p=0,1313
ECOG-PS ≥1	70/94 (74,5%)	0,46 [0,39; 0,53]	39/51 (76,5%)	0,72 [0,36; 0,99]	0,90 [0,41; 1,99] p=0,7905	0,97 [0,80; 1,18] p=0,7874	-2,00% [-16,60%; 12,60%] p=0,7881	1,06 [0,71; 1,59] p=0,7654
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,1697								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
EMA-Population	56/77 (72,7%)	0,49 [0,46; 0,62]	31/41 (75,6%)	0,72 [0,36; 3,38]	0,86 [0,36; 2,06] p=0,7359	0,96 [0,77; 1,20] p=0,7305	-2,90% [-19,40%; 13,60%] p=0,7318	0,98 [0,63; 1,54] p=0,9403
Nicht EMA-Population	55/67 (82,1%)	0,43 [0,26; 0,49]	22/30 (73,3%)	0,87 [0,43; 5,52]	1,67 [0,60; 4,63] p=0,3270	1,12 [0,88; 1,43] p=0,3630	8,80% [-9,50%; 27,10%] p=0,3482	1,57 [0,95; 2,61] p=0,0802
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Alter								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
≤60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS ≥ 1								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Alter								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥ 75 Jahre								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
≤ 60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
> 60 ml/min								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS \geq 1								
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie								
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Alter								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
\geq 75 Jahre								
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
\leq 60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%- KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
ECOG-PS \geq 1								
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								

Tabelle 4-261 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Anämie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie OCTANS

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%- KI]	OR [95%- KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%- KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Alter								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
\geq 75 Jahre								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
\leq 60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS ≥1								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	43/144 (29,9%)	NA [NA; NA]	6/71 (8,5%)	NA [NA; NA]	4,69 [1,88; 11,71] p=0,0004	3,58 [1,58; 8,15] p=0,0023	21,30% [11,50%; 31,10%] p<0,0001	3,10 [1,31; 7,34] p=0,0102
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,9873								
<75 Jahre	34/122 (27,9%)	NA [NA; NA]	6/63 (9,5%)	NA [NA; NA]	3,67 [1,45; 9,30] p=0,0042	2,93 [1,30; 6,60] p=0,0096	18,30% [7,60%; 29,10%] p=0,0008	2,56 [1,06; 6,16] p=0,0358
≥75 Jahre	9/22 (40,9%)	NA [9,92; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,90% [20,40%; 61,50%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3299								
männlich	28/84 (33,3%)	NA [NA; NA]	3/45 (6,7%)	NA [NA; NA]	7,00 [1,99; 24,58] p=0,0008	5,00 [1,61; 15,54] p=0,0054	26,70% [14,20%; 39,10%] p<0,0001	3,91 [1,17; 13,09] p=0,0269
weiblich	15/60 (25,0%)	NA [NA; NA]	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]	2,56 [0,67; 9,74] p=0,1612	2,17 [0,69; 6,85] p=0,1880	13,50% [-3,00%; 29,90%] p=0,1089	2,21 [0,64; 7,66] p=0,2087

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,0783								
≤60 ml/min	26/83 (31,3%)	NA [NA; NA]	1/39 (2,6%)	NA [NA; NA]	17,33 [2,26; 133,18] p=0,0004	12,22 [1,72; 86,79] p=0,0124	28,80% [17,60%; 39,90%] p<0,0001	10,73 [1,44; 79,72] p=0,0204
>60 ml/min	17/61 (27,9%)	NA [NA; NA]	5/32 (15,6%)	NA [NA; NA]	2,09 [0,69; 6,31] p=0,1892	1,78 [0,72; 4,39] p=0,2080	12,20% [-4,60%; 29,10%] p=0,1551	1,55 [0,56; 4,28] p=0,3927
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,9863								
normal	36/128 (28,1%)	NA [NA; NA]	6/61 (9,8%)	NA [NA; NA]	3,59 [1,42; 9,06] p=0,0048	2,86 [1,27; 6,42] p=0,0109	18,30% [7,50%; 29,10%] p=0,0009	2,39 [0,99; 5,75] p=0,0514
beeinträchtigt	7/16 (43,8%)	NA [1,15; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	43,80% [19,40%; 68,10%] p=0,0004	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6160								
I	7/37 (18,9%)	NA [NA; NA]	0/18 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	18,90% [6,30%; 31,50%] p=0,0033	NA [NA; NA] NA
II	22/67 (32,8%)	NA [NA; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	6,84 [1,49; 31,37] p=0,0060	4,92 [1,24; 19,62] p=0,0237	26,20% [11,80%; 40,50%] p=0,0004	4,78 [1,12; 20,46] p=0,0350
III	14/40 (35,0%)	NA [13,96; NA]	4/23 (17,4%)	NA [NA; NA]	2,56 [0,73; 9,01] p=0,1395	2,01 [0,75; 5,39] p=0,1643	17,60% [-3,80%; 39,00%] p=0,1070	1,73 [0,56; 5,35] p=0,3407
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,7222								
IgG	26/78 (33,3%)	NA [36,27; NA]	5/43 (11,6%)	NA [NA; NA]	3,80 [1,34; 10,80] p=0,0091	2,87 [1,19; 6,92] p=0,019	21,70% [7,50%; 35,90%] p=0,0027	2,69 [1,02; 7,09] p=0,0447
nicht-IgG	13/44 (29,5%)	NA [NA; NA]	1/16 (6,3%)	NA [NA; NA]	6,29 [0,75; 52,68] p=0,0614	4,73 [0,67; 33,29] p=0,1188	23,30% [5,30%; 41,30%] p=0,0110	3,91 [0,50; 30,27] p=0,1920

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,4696								
Hochrisiko	9/28 (32,1%)	NA [10,64; NA]	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	8,53 [0,98; 74,25] p=0,0288	6,11 [0,84; 44,33] p=0,0736	26,90% [6,90%; 46,90%] p=0,0084	6,89 [0,87; 54,40] p=0,0672
Standardrisiko	34/115 (29,6%)	NA [NA; NA]	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	3,95 [1,44; 10,78] p=0,0049	3,08 [1,28; 7,41] p=0,0123	19,90% [8,40%; 31,50%] p=0,0007	2,48 [0,96; 6,45] p=0,0613
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9877								
ECOG-PS 0	13/50 (26,0%)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	26,00% [13,80%; 38,20%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
ECOG-PS ≥1	30/94 (31,9%)	NA [NA; NA]	6/51 (11,8%)	NA [NA; NA]	3,52 [1,35; 9,14] p=0,0075	2,71 [1,21; 6,08] p=0,0154	20,20% [7,20%; 33,10%] p=0,0022	2,55 [1,05; 6,18] p=0,0381
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,4368								
EMA-Population	26/77 (33,8%)	NA [NA; NA]	3/41 (7,3%)	NA [NA; NA]	6,46 [1,82; 22,92] p=0,0016	4,62 [1,49; 14,34] p=0,0082	26,40% [13,20%; 39,70%] p<0,0001	4,37 [1,31; 14,58] p=0,0163
Nicht EMA-Population	17/67 (25,4%)	NA [NA; NA]	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	3,06 [0,82; 11,38] p=0,0853	2,54 [0,80; 8,01] p=0,1123	15,40% [0,40%; 30,30%] p=0,0440	1,96 [0,56; 6,85] p=0,2916
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse – Anämie								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse – Anämie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Alter								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%- KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
≤60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS ≥1								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA- Population								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Alter								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%- KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%- KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%- KI] p-Wert
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
≤60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS ≥1								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA- Population								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse – Neutropenie								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse – Neutropenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Alter								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - 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-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
≤60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse – Neutropenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS ≥1								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	10/144 (6,9%)	NA [NA; NA]	6/71 (8,5%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,28; 2,28] p=0,6705	0,81 [0,30; 2,17] p=0,6723	-1,60% [-9,40%; 6,10%] p=0,6813	0,81 [0,29; 2,23] p=0,6784
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,7440								
<75 Jahre	7/122 (5,7%)	NA [NA; NA]	5/63 (7,9%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,21; 2,32] p=0,5660	0,72 [0,24; 2,19] p=0,5656	-2,20% [-10,00%; 5,60%] p=0,5829	0,70 [0,22; 2,23] p=0,5490

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≥75 Jahre	3/22 (13,6%)	NA [NA; NA]	1/8 (12,5%)	NA [0,46; NA]	1,10 [0,10; 12,47] p=0,9365	1,09 [0,13; 9,03] p=0,9357	1,10% [-25,90%; 28,20%] p=0,9343	1,11 [0,11; 10,87] p=0,9296
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7392								
männlich	7/84 (8,3%)	NA [NA; NA]	4/45 (8,9%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,26; 3,37] p=0,9146	0,94 [0,29; 3,03] p=0,9142	-0,60% [-10,80%; 9,60%] p=0,9150	0,92 [0,27; 3,17] p=0,8945
weiblich	3/60 (5,0%)	NA [NA; NA]	2/26 (7,7%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,10; 4,02] p=0,6261	0,65 [0,12; 3,66] p=0,6253	-2,70% [-14,30%; 8,90%] p=0,6501	0,64 [0,11; 3,80] p=0,6194
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,9927								
normal	10/128 (7,8%)	NA [NA; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,31; 2,91] p=0,9274	0,95 [0,34; 2,67] p=0,9272	-0,40% [-8,70%; 7,90%] p=0,9278	0,94 [0,32; 2,77] p=0,9110
beeinträchtigt	0/16 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [0,43; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,00% [-28,60%; 8,60%] p=0,2918	NA [NA; NA] p=0,9984
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,0566								
Hochrisiko	1/28 (3,6%)	NA [NA; NA]	4/19 (21,1%)	NA [NA; NA]	0,14 [0,01; 1,36] p=0,0591	0,17 [0,02; 1,40] p=0,0998	-17,50% [-37,10%; 2,10%] p=0,0801	0,15 [0,02; 1,35] p=0,0910
Standardrisiko	9/115 (7,8%)	NA [NA; NA]	2/52 (3,8%)	NA [NA; NA]	2,12 [0,44; 10,19] p=0,3384	2,04 [0,46; 9,09] p=0,3522	4,00% [-3,20%; 11,20%] p=0,2766	2,06 [0,44; 9,55] p=0,3580
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9918								
ECOG-PS 0	4/50 (8,0%)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,00% [0,50%; 15,50%] p=0,0371	NA [NA; NA] NA
ECOG-PS ≥1	6/94 (6,4%)	NA [NA; NA]	6/51 (11,8%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,16; 1,68] p=0,2630	0,54 [0,18; 1,60] p=0,2667	-5,40% [-15,50%; 4,70%] p=0,2977	0,52 [0,17; 1,63] p=0,2636
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
II								
III								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	10/144 (6,9%)	NA [NA; NA]	9/71 (12,7%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,20; 1,33] p=0,1617	0,54 [0,23; 1,30] p=0,1682	-5,80% [-14,60%; 3,00%] p=0,1987	0,54 [0,22; 1,33] p=0,1819
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Alter (2 Kategorien), Interaktion: p=0,4745								
<75 Jahre	7/122 (5,7%)	NA [NA; NA]	8/63 (12,7%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,14; 1,21] p=0,1012	0,45 [0,17; 1,19] p=0,1076	-7,00% [-16,20%; 2,20%] p=0,1381	0,43 [0,16; 1,20] p=0,1069
≥75 Jahre	3/22 (13,6%)	NA [NA; NA]	1/8 (12,5%)	NA [0,46; NA]	1,10 [0,10; 12,47] p=0,9365	1,09 [0,13; 9,03] p=0,9357	1,10% [-25,90%; 28,20%] p=0,9343	1,11 [0,11; 10,87] p=0,9296
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7148								
männlich	7/84 (8,3%)	NA [NA; NA]	6/45 (13,3%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,19; 1,88] p=0,3705	0,63 [0,22; 1,75] p=0,3704	-5,00% [-16,60%; 6,60%] p=0,3965	0,60 [0,20; 1,81] p=0,3673
weiblich	3/60 (5,0%)	NA [NA; NA]	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,08; 2,15] p=0,2772	0,43 [0,09; 2,01] p=0,2849	-6,50% [-20,00%; 6,90%] p=0,3411	0,42 [0,09; 2,08] p=0,2869
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (2 Kategorien), Interaktion: p=0,2557								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
≤60 ml/min	5/83 (6,0%)	NA [NA; NA]	2/39 (5,1%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,22; 6,40] p=0,8433	1,18 [0,24; 5,79] p=0,8432	0,90% [-7,70%; 9,50%] p=0,8384	1,15 [0,22; 5,92] p=0,8712
>60 ml/min	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	7/32 (21,9%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,09; 1,10] p=0,0630	0,38 [0,13; 1,09] p=0,0708	-13,70% [-29,60%; 2,20%] p=0,0916	0,36 [0,11; 1,13] p=0,0803
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus, Interaktion: p=0,9925								
normal	10/128 (7,8%)	NA [NA; NA]	8/61 (13,1%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,21; 1,50] p=0,2469	0,60 [0,25; 1,43] p=0,2477	-5,30% [-15,00%; 4,40%] p=0,2822	0,58 [0,23; 1,47] p=0,2473
beeinträchtigt	0/16 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [0,36; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,00% [-28,60%; 8,60%] p=0,2918	NA [NA; NA] p=0,9984
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Myelom-Typ, Interaktion: p=0,3604								
IgG	5/78 (6,4%)	NA [NA; NA]	6/43 (14,0%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,12; 1,48] p=0,1689	0,46 [0,15; 1,42] p=0,1761	-7,50% [-19,20%; 4,20%] p=0,2062	0,44 [0,13; 1,45] p=0,1793
nicht-IgG	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	1/16 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,15; 14,52] p=0,7270	1,45 [0,17; 12,06] p=0,7285	2,80% [-11,70%; 17,40%] p=0,7027	1,42 [0,16; 12,76] p=0,7558
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline, Interaktion: p=0,0798								
Hochrisiko	1/28 (3,6%)	NA [NA; NA]	5/19 (26,3%)	NA [0,92; NA]	0,10 [0,01; 0,98] p=0,0233	0,14 [0,02; 1,07] p=0,0582	-22,70% [-43,70%; -1,80%] p=0,0334	0,12 [0,01; 1,00] p=0,0501
Standardrisiko	9/115 (7,8%)	NA [NA; NA]	4/52 (7,7%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,30; 3,47] p=0,9762	1,02 [0,33; 3,15] p=0,9762	0,10% [-8,60%; 8,90%] p=0,9761	1,03 [0,32; 3,35] p=0,9650
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2462								
ECOG-PS 0	4/50 (8,0%)	NA [NA; NA]	1/20 (5,0%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,17; 15,76] p=0,6620	1,60 [0,19; 13,45] p=0,6652	3,00% [-9,20%; 15,20%] p=0,6286	1,67 [0,18; 14,98] p=0,6491

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ECOG-PS ≥ 1	6/94 (6,4%)	NA [NA; NA]	8/51 (15,7%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,12; 1,12] p=0,0711	0,41 [0,15; 1,11] p=0,0786	-9,30% [-20,40%; 1,80%] p=0,1016	0,39 [0,13; 1,12] p=0,0788
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung", Interaktion: p=0,9861								
EMA-Population	5/77 (6,5%)	NA [NA; NA]	5/41 (12,2%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,14; 1,84] p=0,2917	0,53 [0,16; 1,73] p=0,2953	-5,70% [-17,10%; 5,70%] p=0,3282	0,53 [0,15; 1,82] p=0,3106
Nicht EMA-Population	5/67 (7,5%)	NA [NA; NA]	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,13; 2,11] p=0,3595	0,56 [0,16; 1,94] p=0,3599	-5,90% [-19,60%; 7,80%] p=0,4008	0,53 [0,14; 1,98] p=0,3449
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Alter								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥ 75 Jahre								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
≤ 60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
> 60 ml/min								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
III								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS ≥1								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Alter								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
≤60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
III								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS ≥1								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Alter								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
≤60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
III								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS ≥1								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								

Tabelle 4-262 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)*, Studie OCTANS

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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 Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Alter								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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 Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
≤60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS ≥1								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Alter								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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 Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
≤60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS ≥1								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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 Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Anämie								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Alter								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
≤60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS ≥1								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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 Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Alter								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
≤60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS ≥1								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse – Neutropenie								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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 Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse – Neutropenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Alter								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
≤60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS ≥1								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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 Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Alter								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
≤60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS ≥1								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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 Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Alter								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse – Zytopenie, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse – Zytopenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
≤60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse – Zytopenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS ≥1								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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 Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Alter								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
≤60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS ≥1								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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 Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Alter								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
≤60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS ≥1								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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 Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Periphere Neuropathie								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Alter								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
≤60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS ≥1								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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								

Tabelle 4-263 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)*, Studie OCTANS

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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 (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen, Subgruppe: Alter								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
≤60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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 (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS ≥1								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Alter								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
≤60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: ISS-Stadium								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS ≥1								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Anämie								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Alter								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
≤60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS ≥1								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Anämie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Alter								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
≤60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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 (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS ≥1								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Alter								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
≤60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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 (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS ≥1								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Alter								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
≤60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS ≥1								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse – Zytopenie								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse – Zytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Alter								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse – Zytopenie, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse – Zytopenie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
≤60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS ≥1								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Alter								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
≤60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	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 (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS ≥1								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Alter								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
≤60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS ≥1								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Periphere Neuropathie								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.							
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Alter								
<75 Jahre	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
≥75 Jahre								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Geschlecht								
männlich	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
weiblich								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline								
≤60 ml/min	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
>60 ml/min								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Leberfunktionsstatus								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

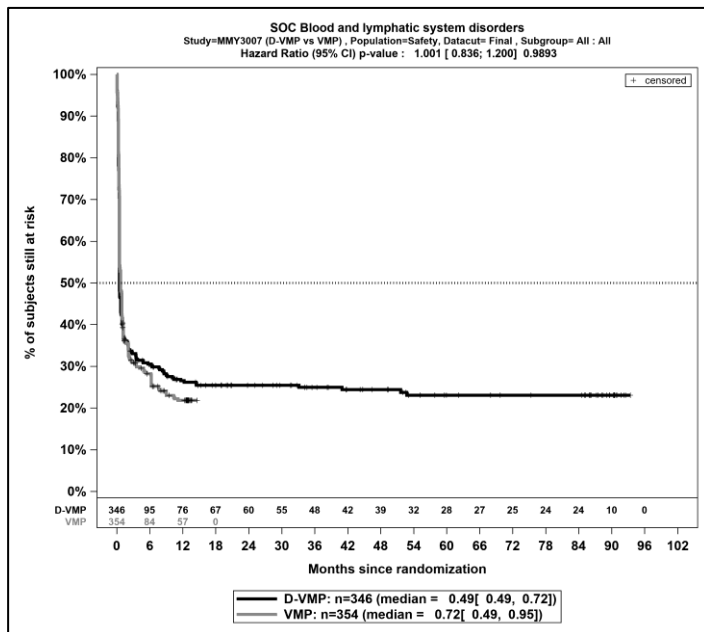
	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
normal	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
beeinträchtigt								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: ISS-Stadium								
I	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
II								
III								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Myelom-Typ								
IgG	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
nicht-IgG								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Baseline								
Hochrisiko	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Standardrisiko								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline								
ECOG-PS 0	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
ECOG-PS ≥1								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Periphere Neuropathie, Subgruppe: EMA-Definition "ASCT-Nichteignung"								
EMA-Population	Es treten in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auf.							
Nicht EMA-Population								

Anhang 4-J: Kaplan-Meier-Kurven SOC und PT

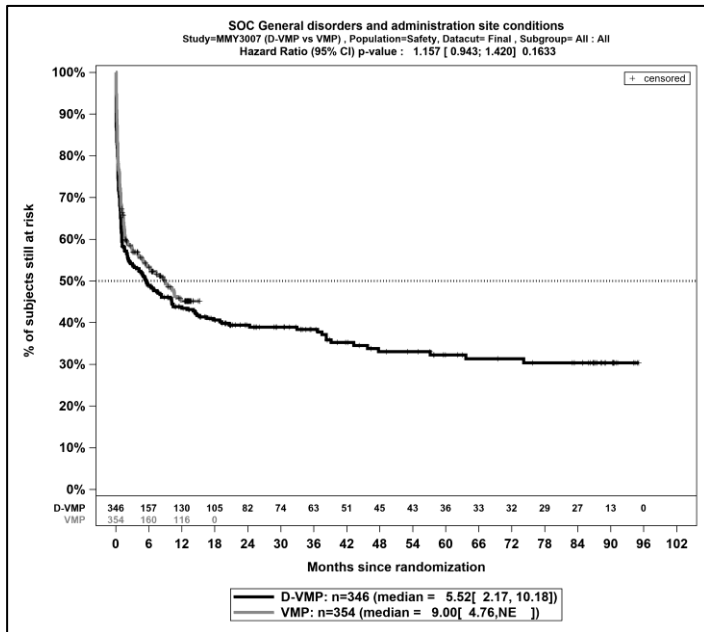
In diesem Anhang 4-J sind die Kaplan-Meier-Kurven aller zeitadjustierten Analysen zu den Systemorganklassen und Bevorzugten Begriffen mit nicht signifikantem Hazard Ratio (p-Wert $\geq 0,05$) für die Studien ALCYONE und OCTANS für den finalen Datenschnitt dargestellt.

Studie ALCYONE

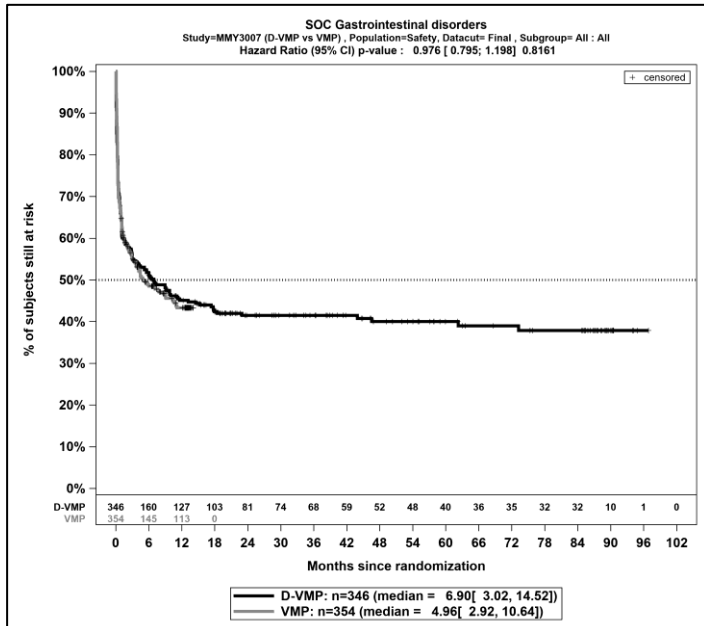
Systemorganklassen



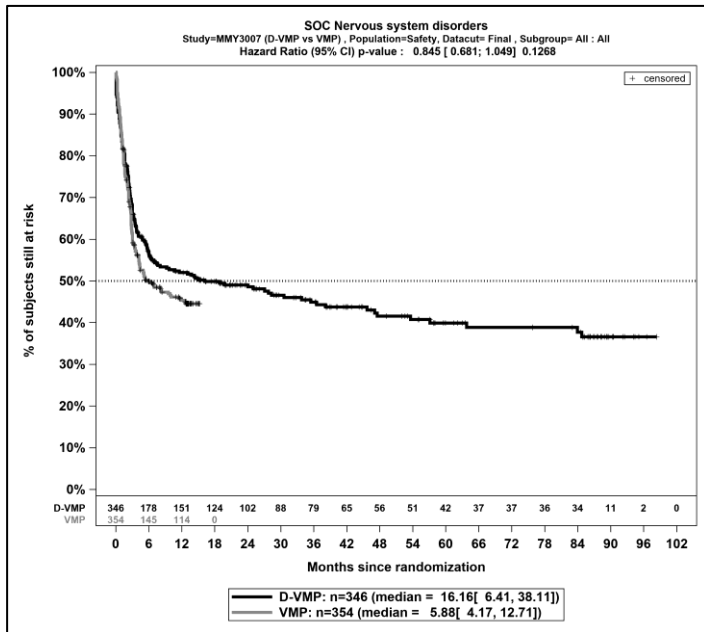
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



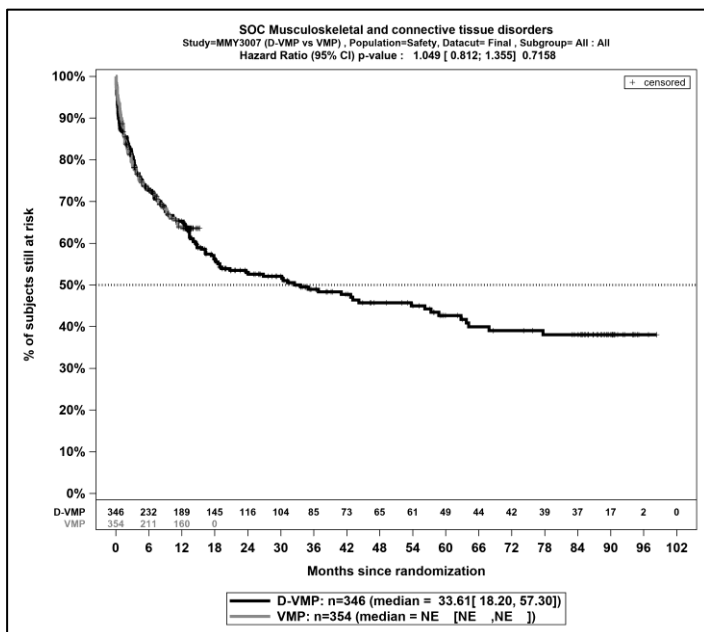
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



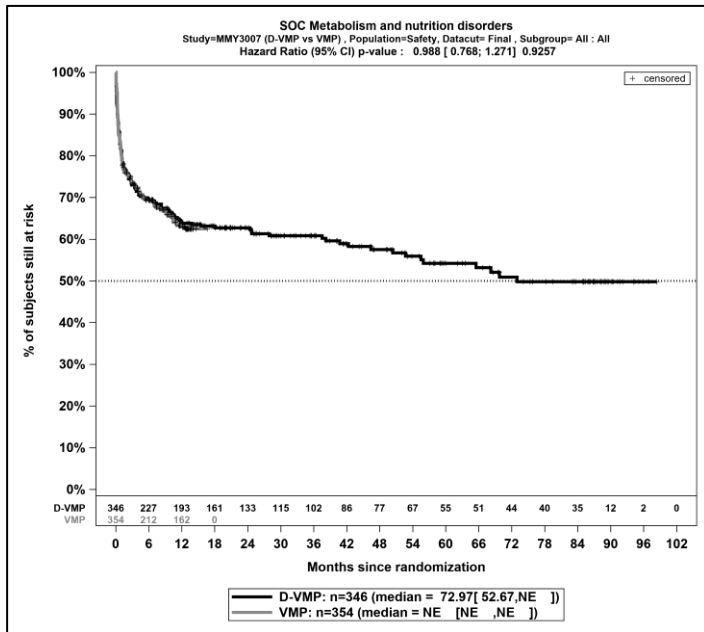
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



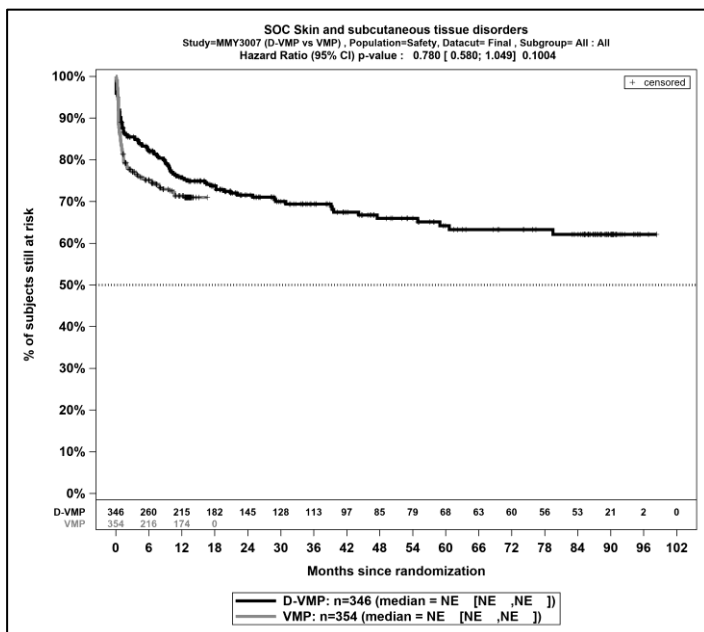
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



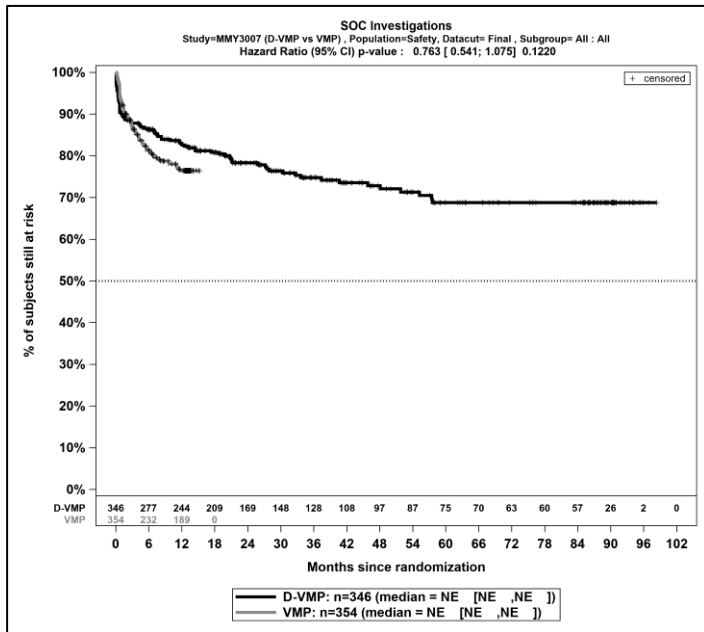
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



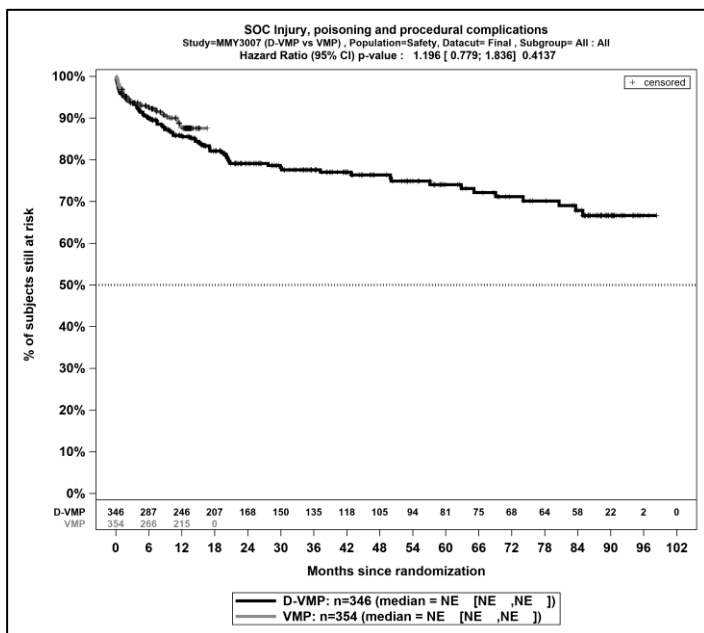
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



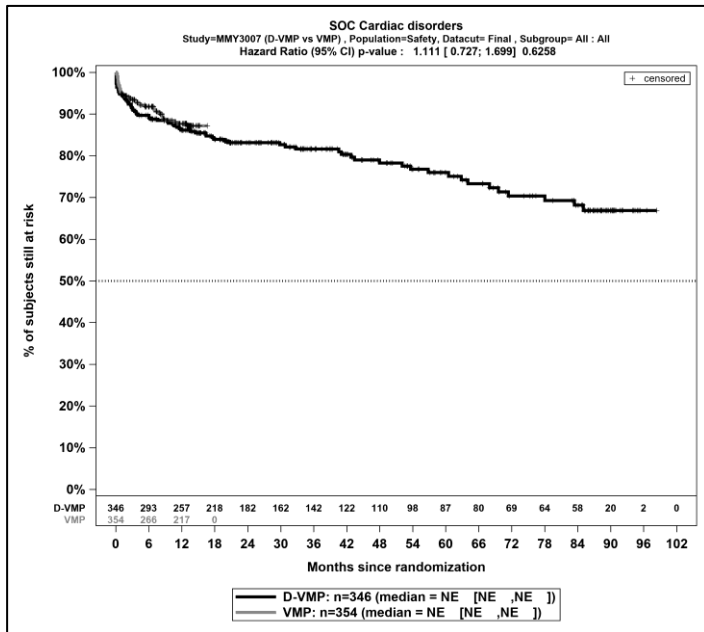
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



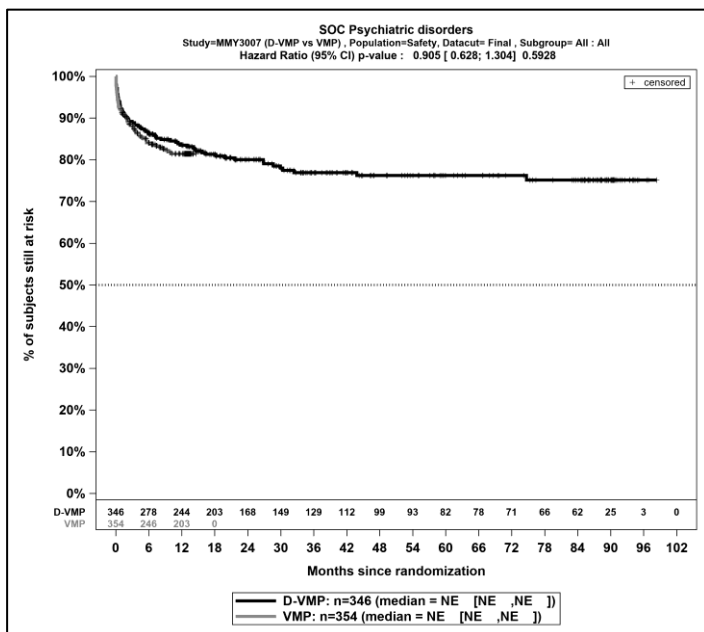
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Untersuchungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



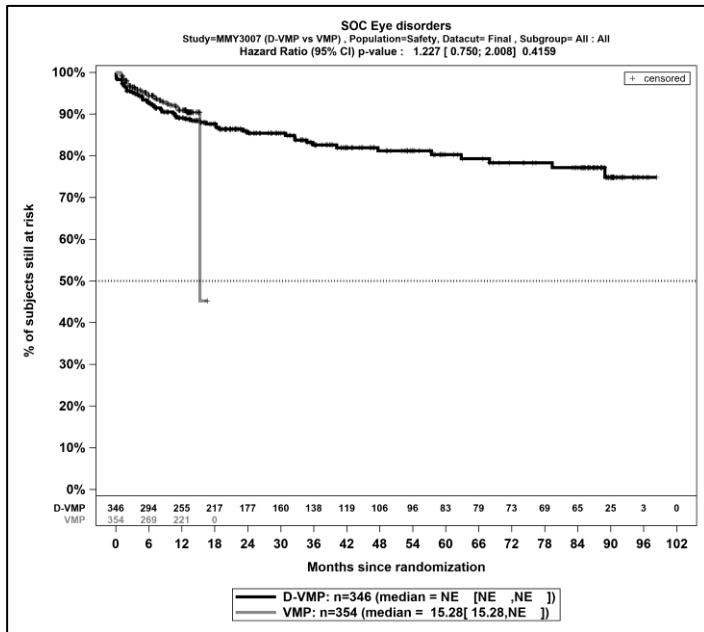
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



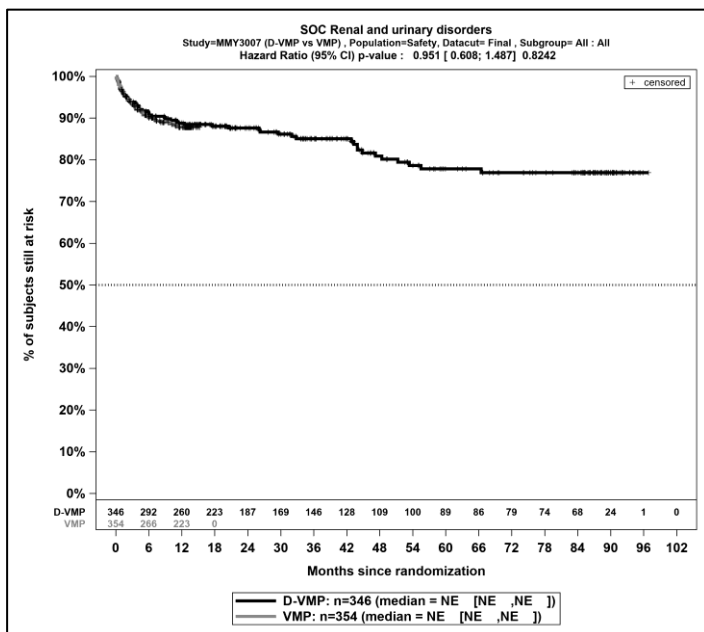
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Herzerkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



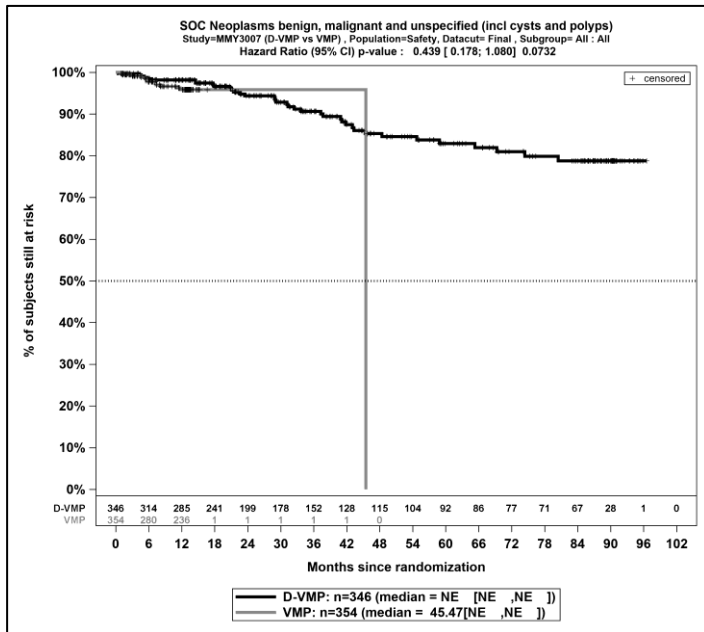
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Psychiatrische Erkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



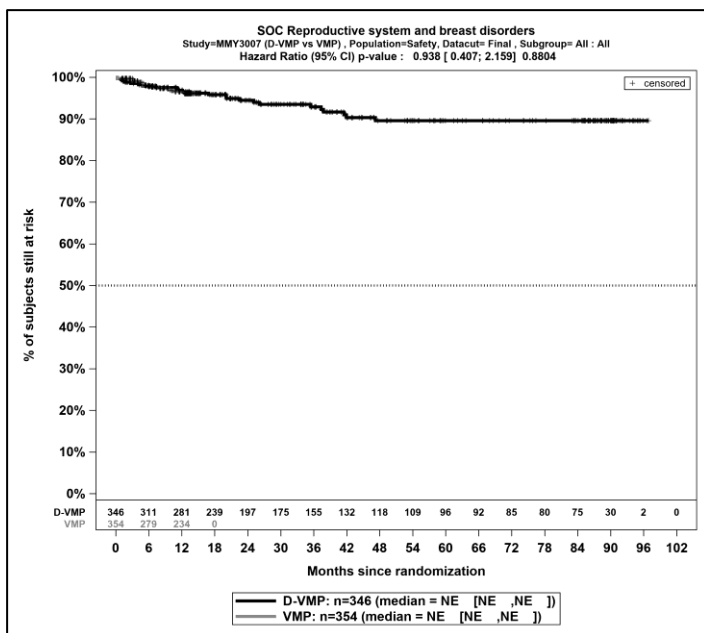
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Augenerkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



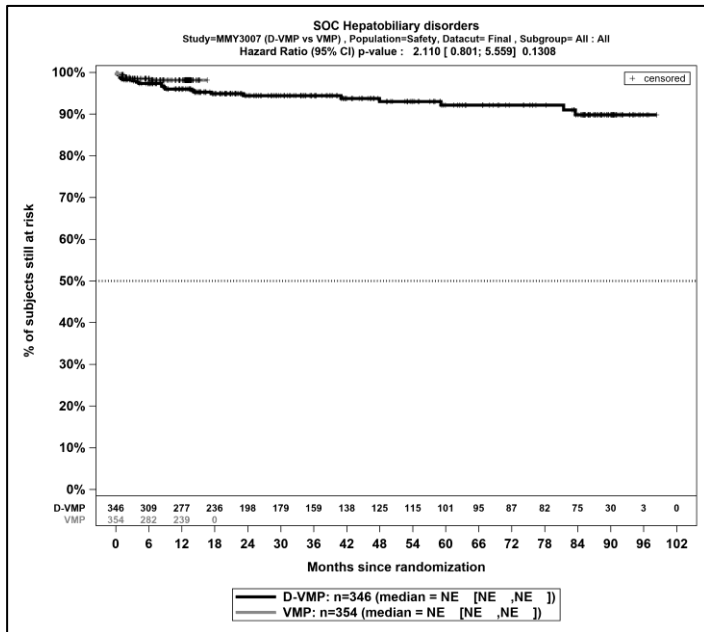
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



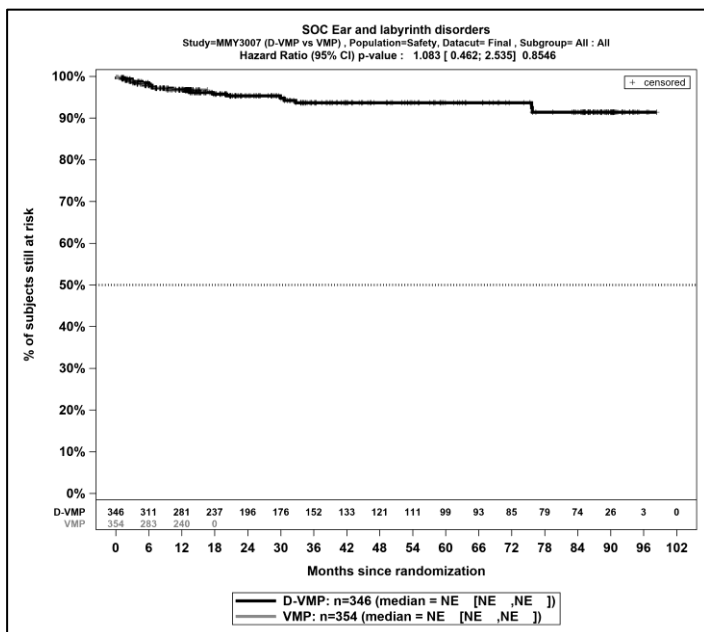
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



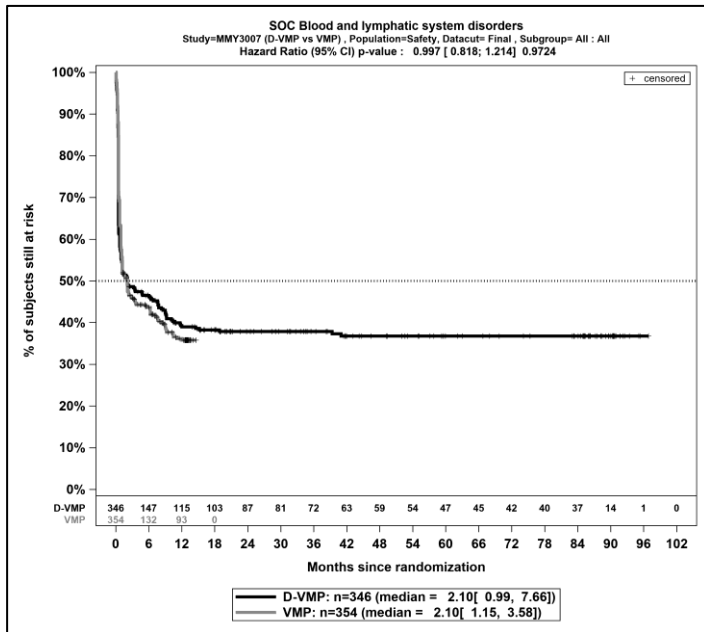
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



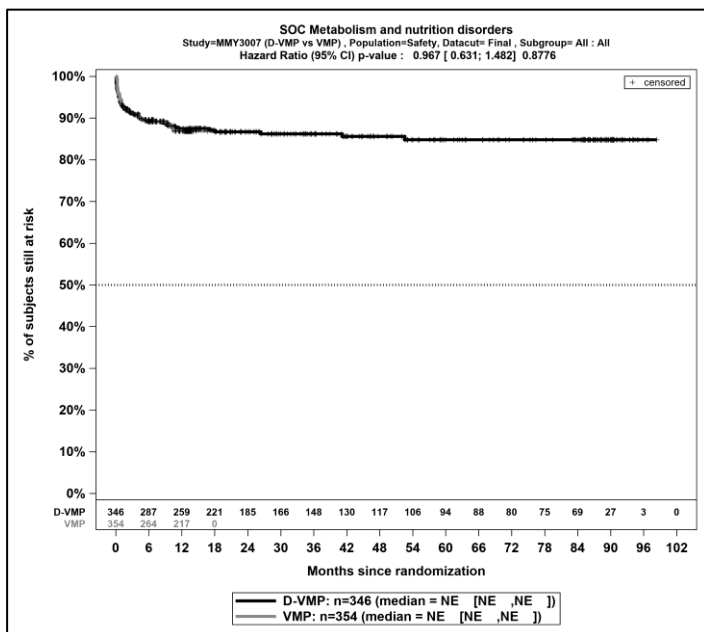
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Leber- und Gallenerkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



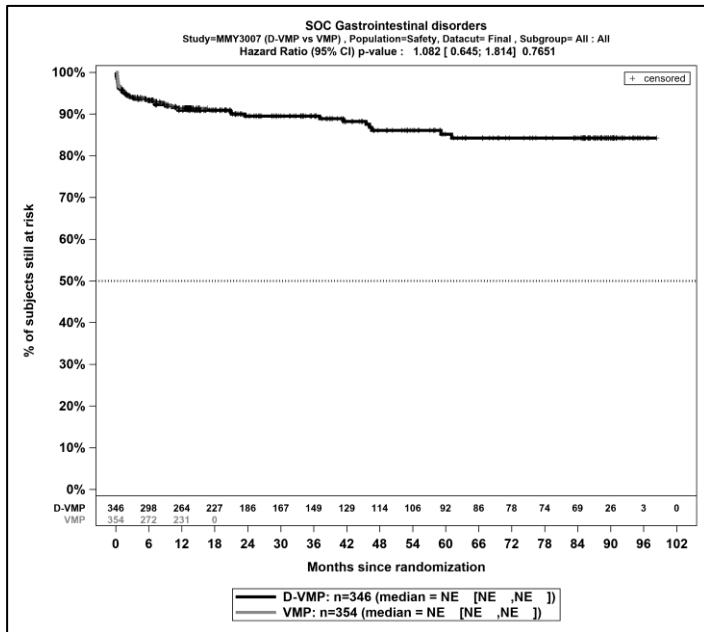
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



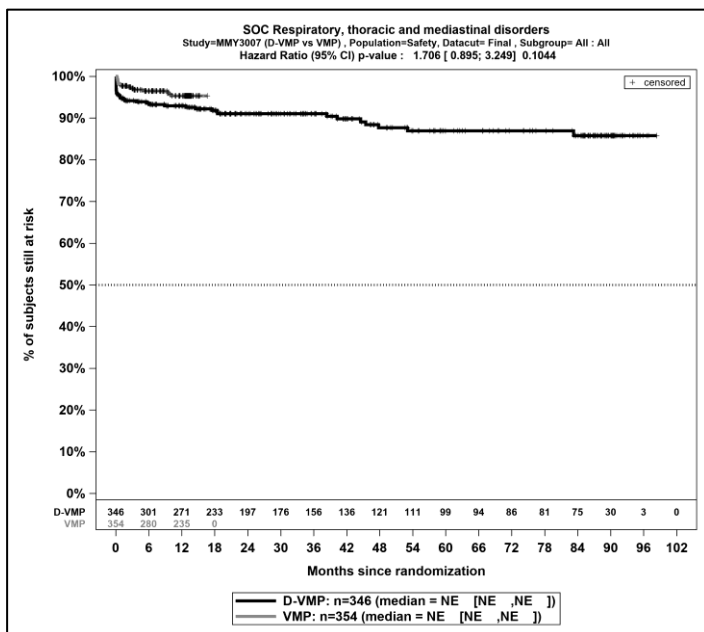
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



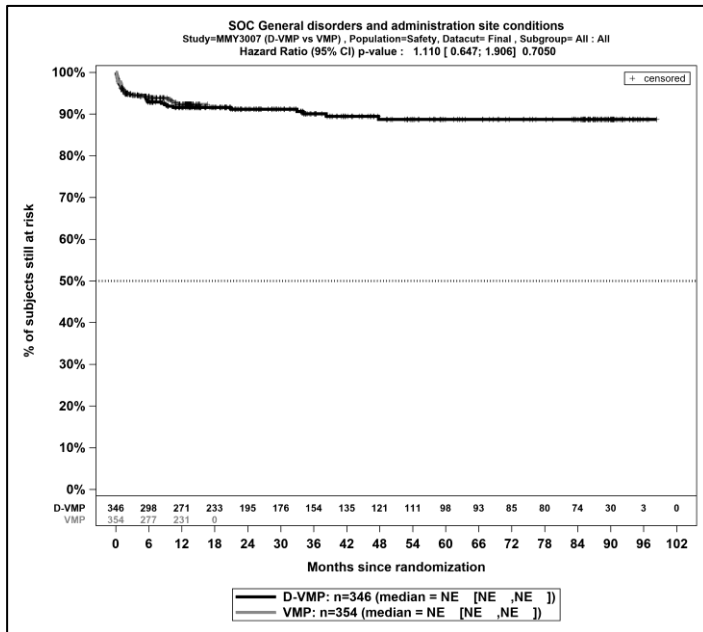
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



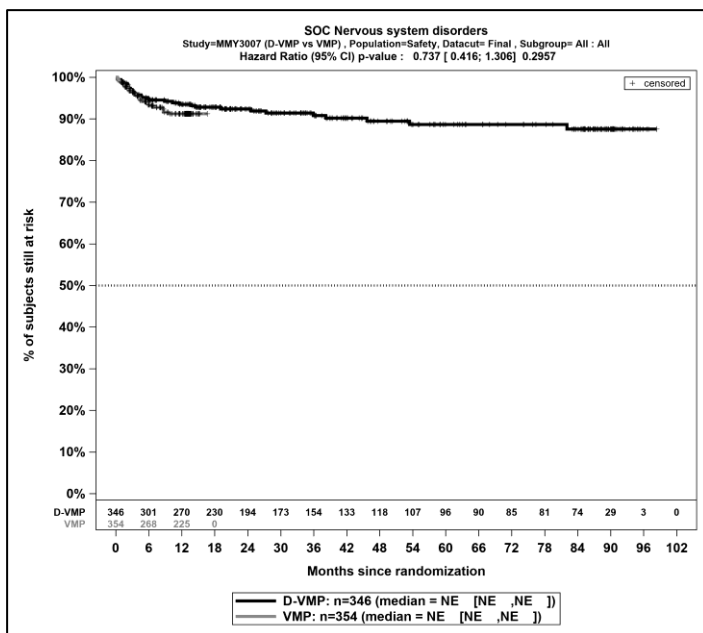
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥ 3)* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



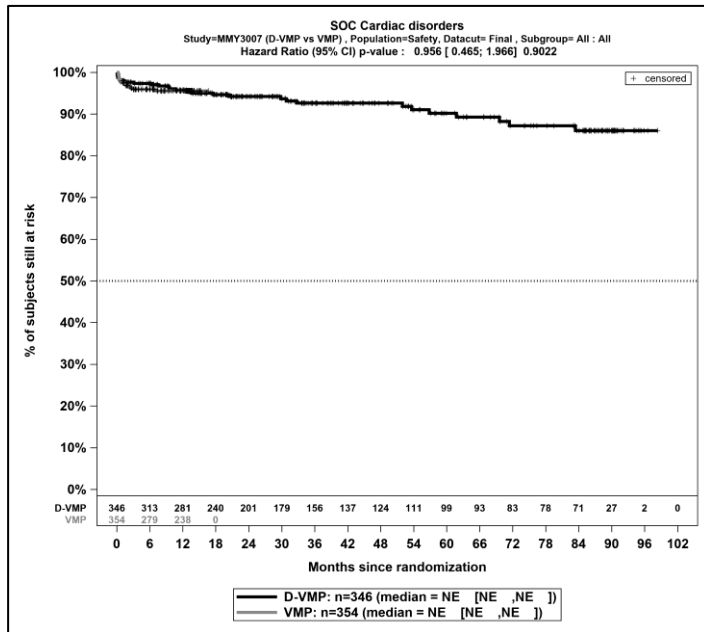
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥ 3)* - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



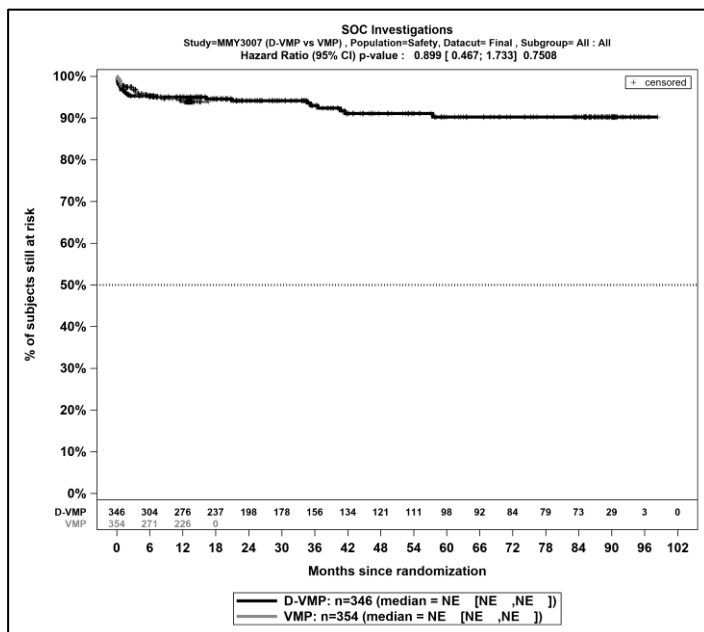
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



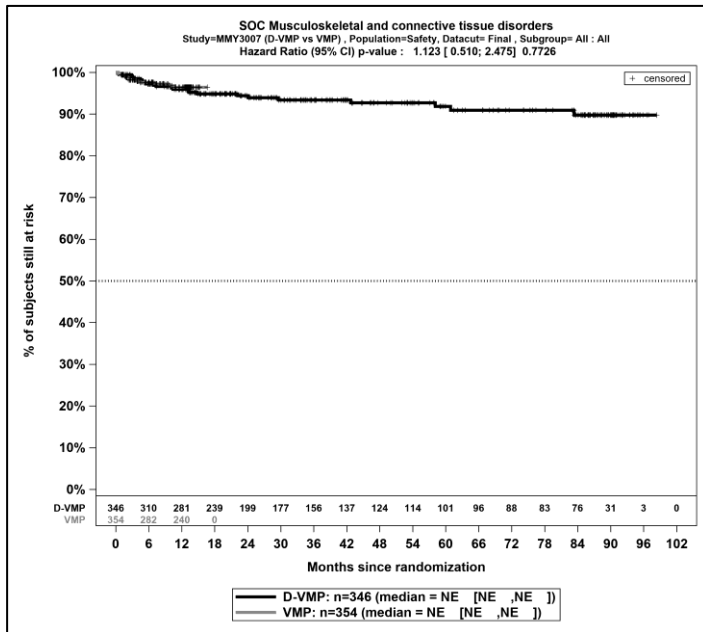
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - SOC Erkrankungen des Nervensystems*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



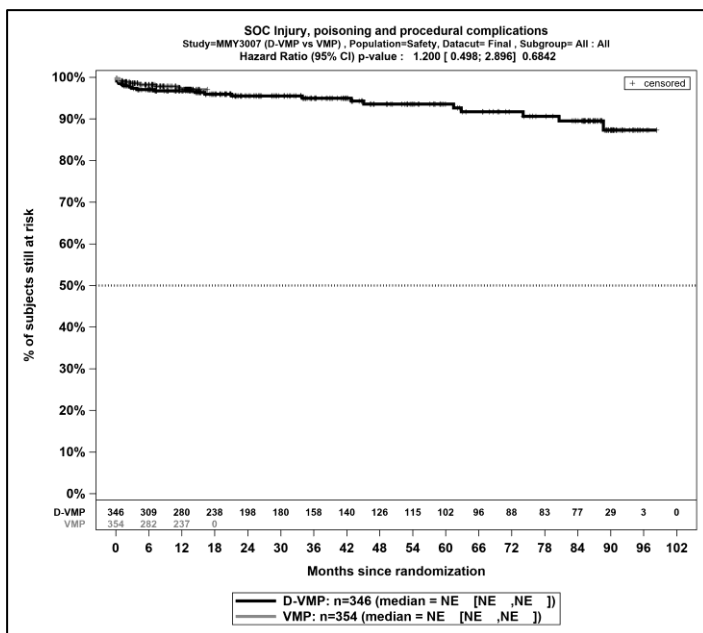
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - SOC Herzerkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



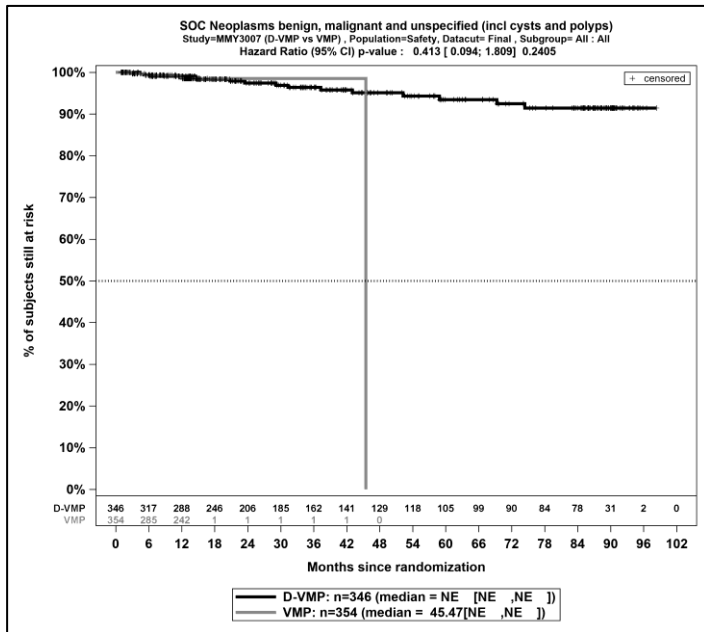
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - SOC Untersuchungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



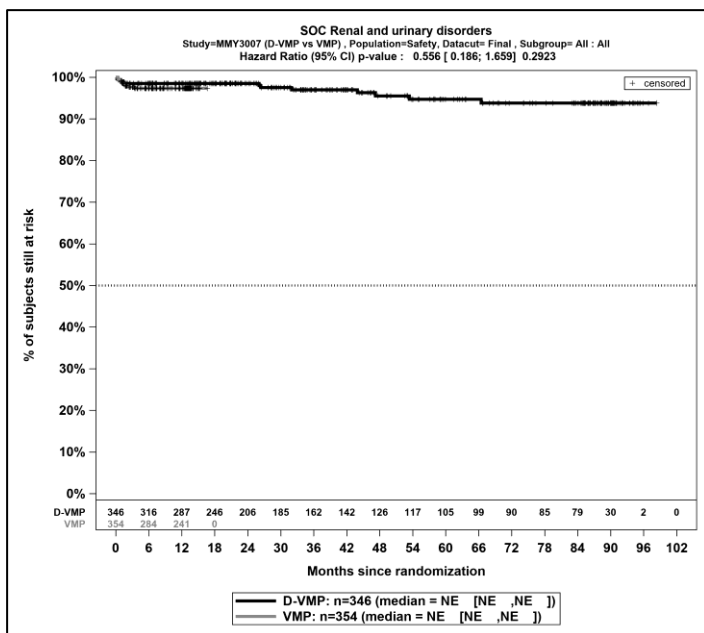
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



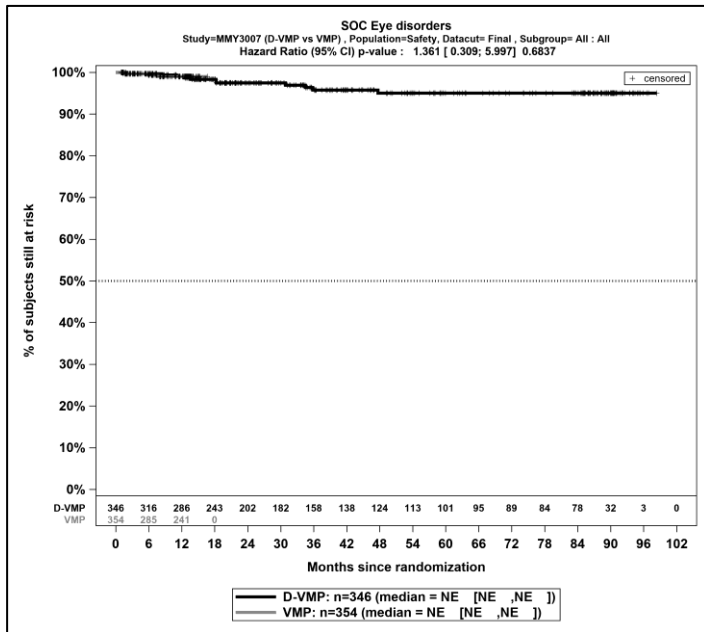
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



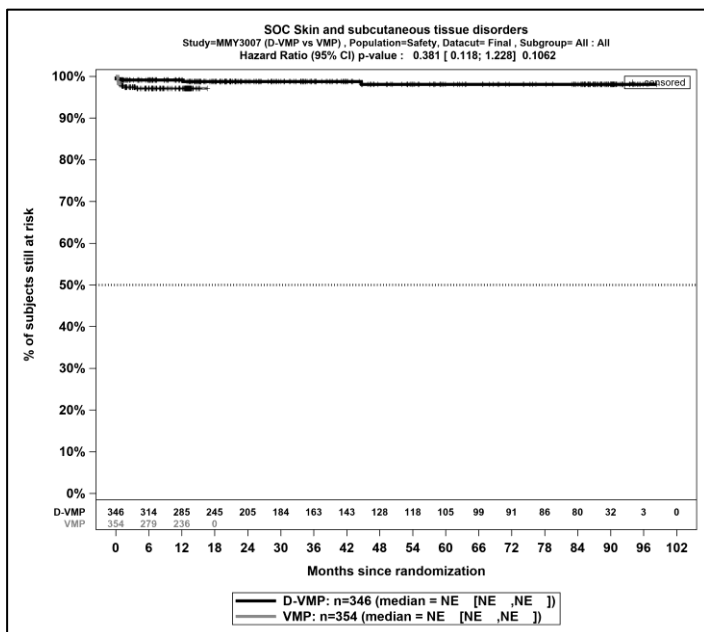
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



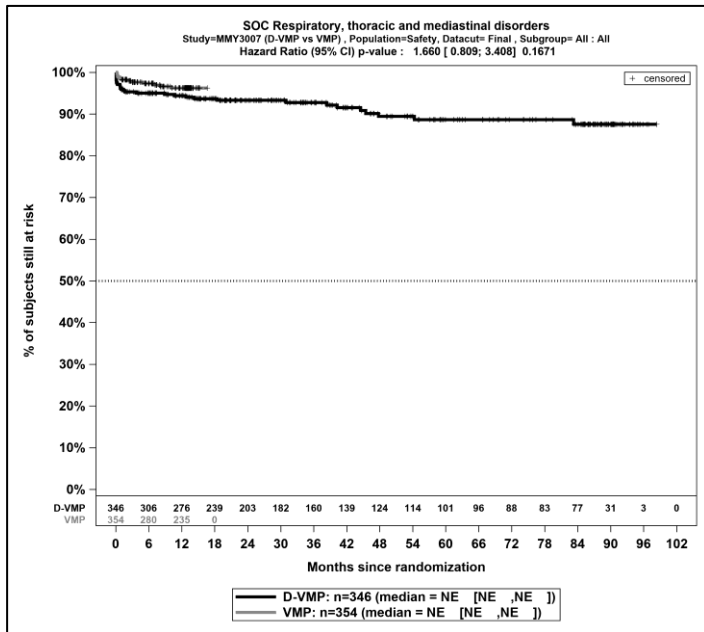
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



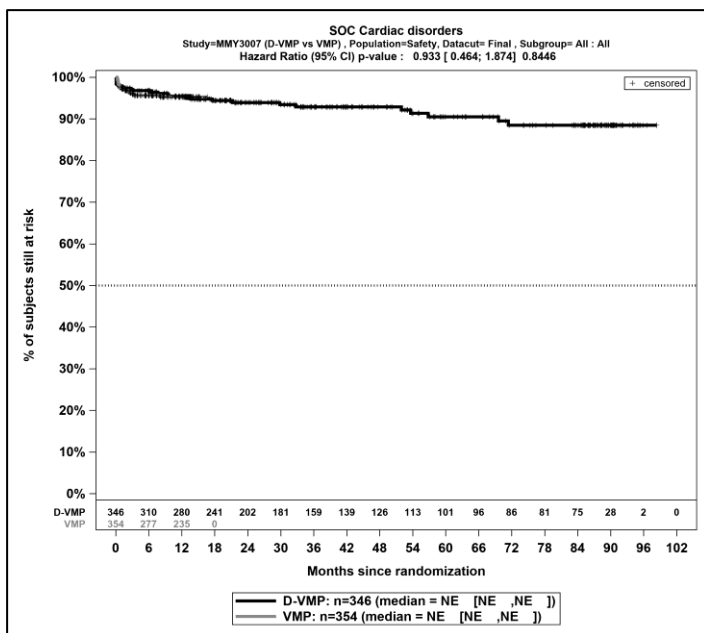
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - SOC Augenerkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



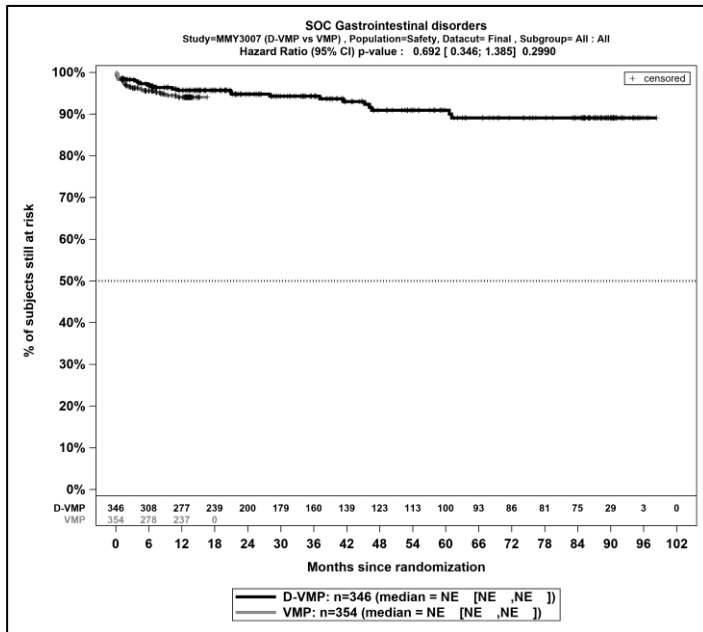
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



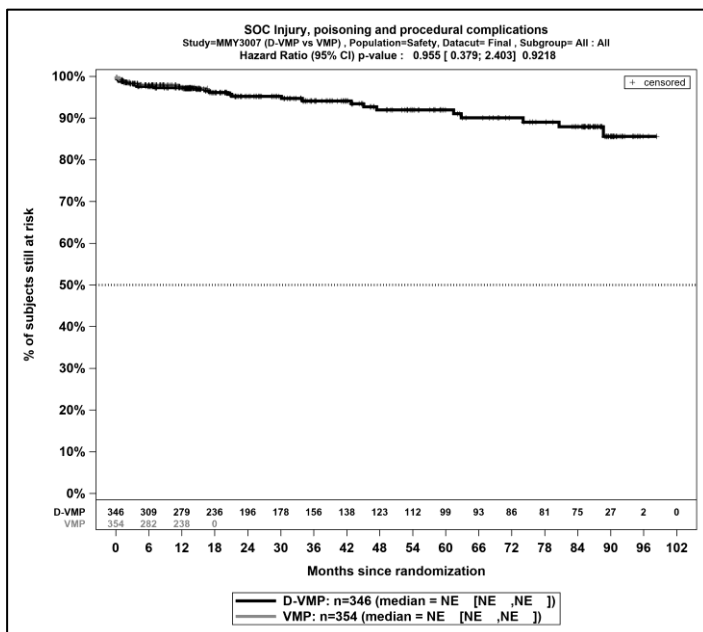
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



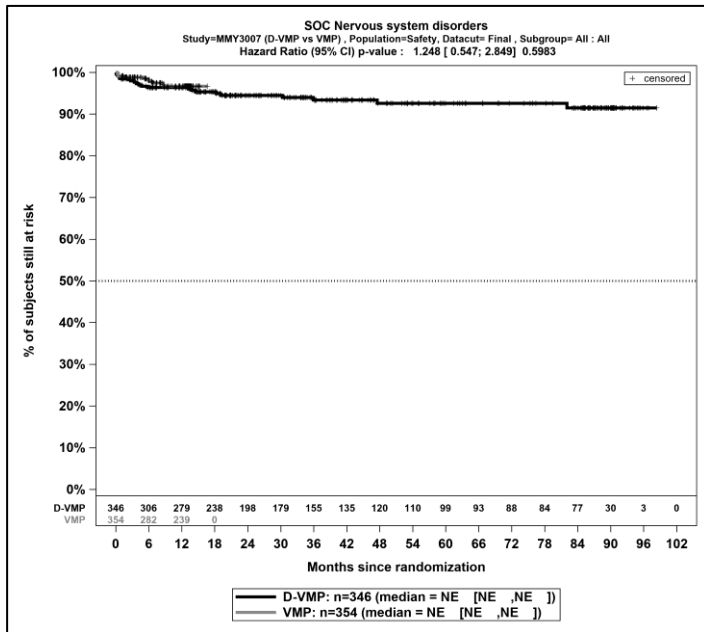
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - SOC Herzerkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



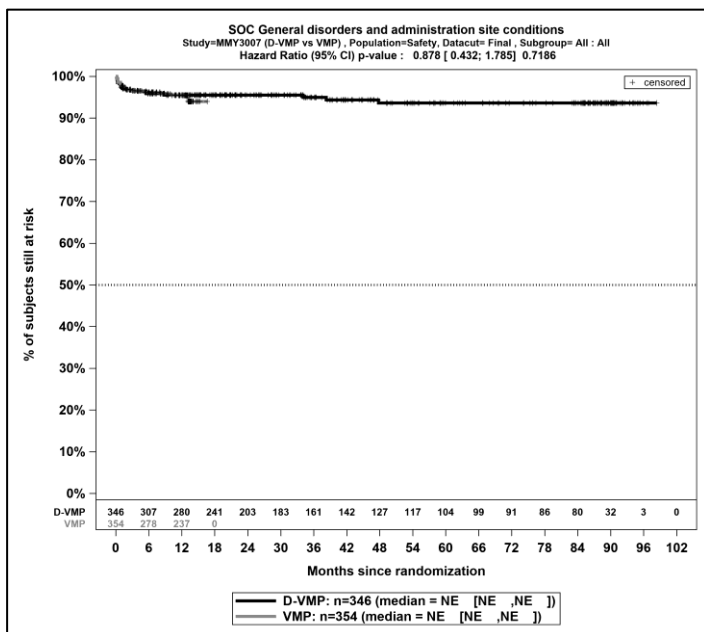
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



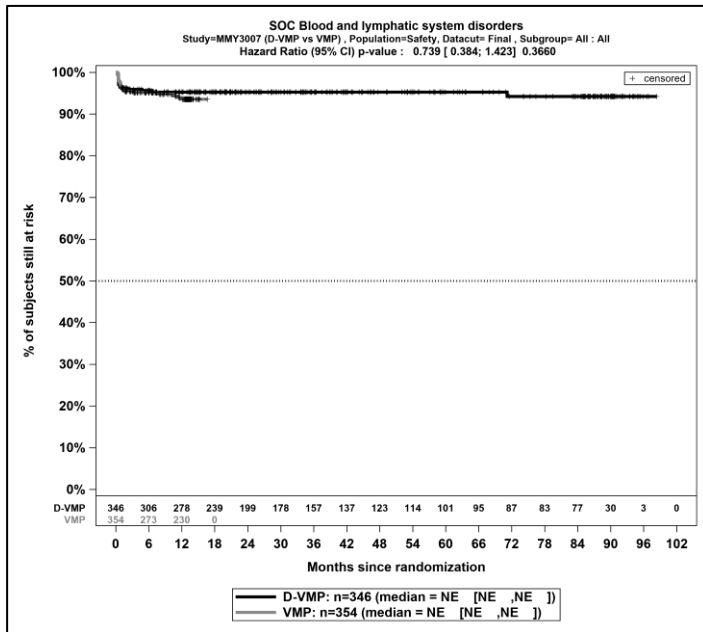
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



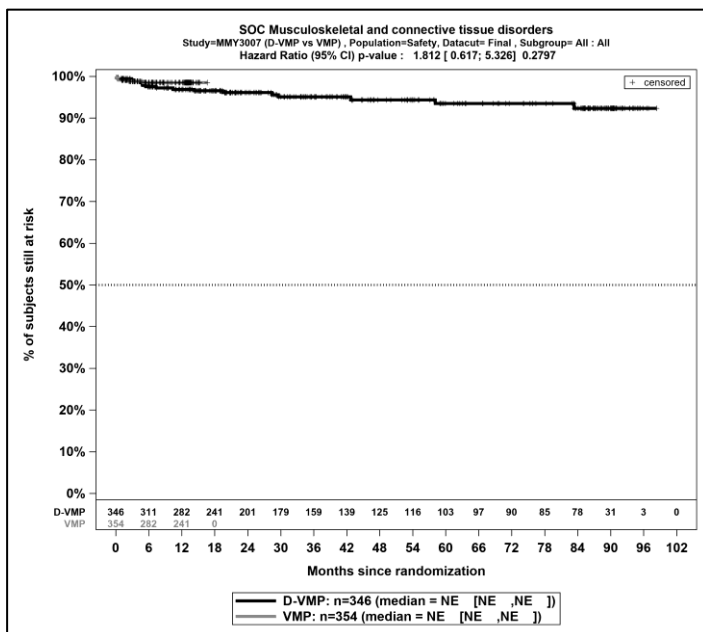
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



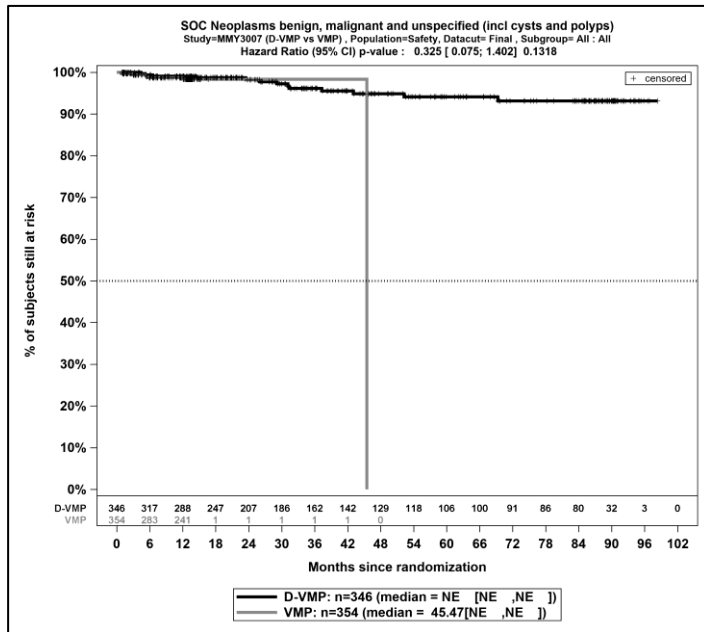
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



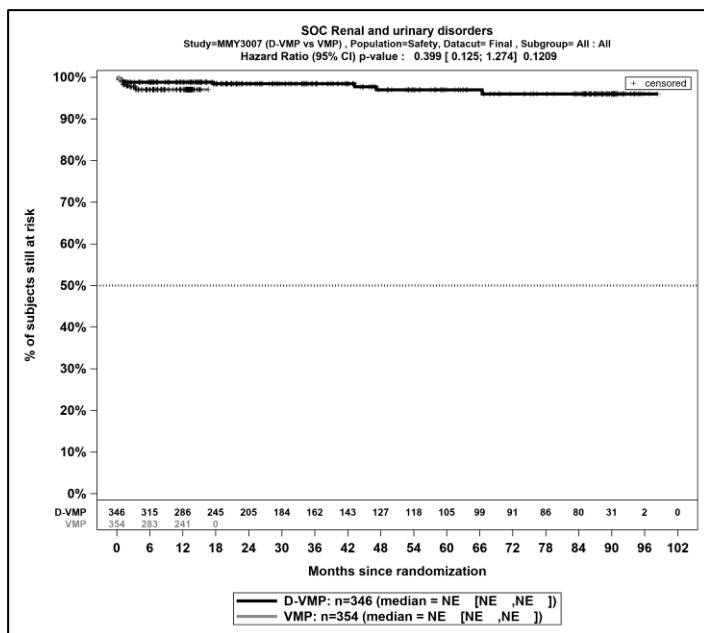
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



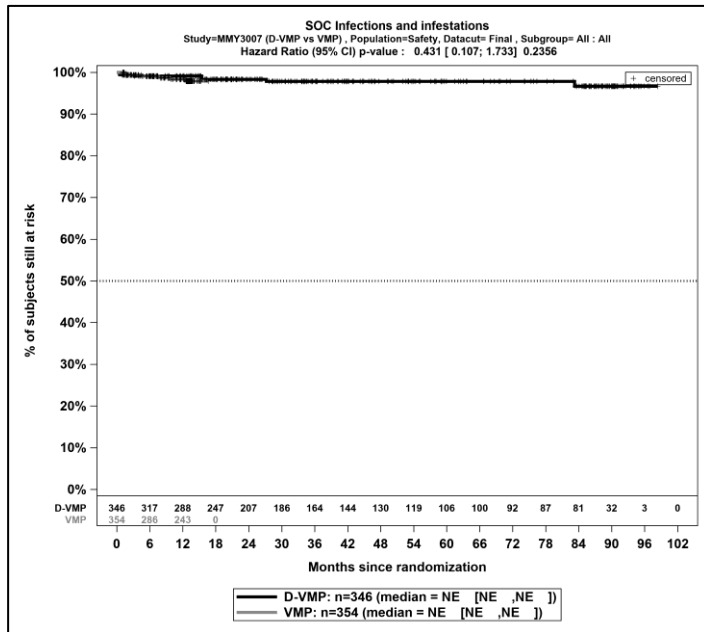
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



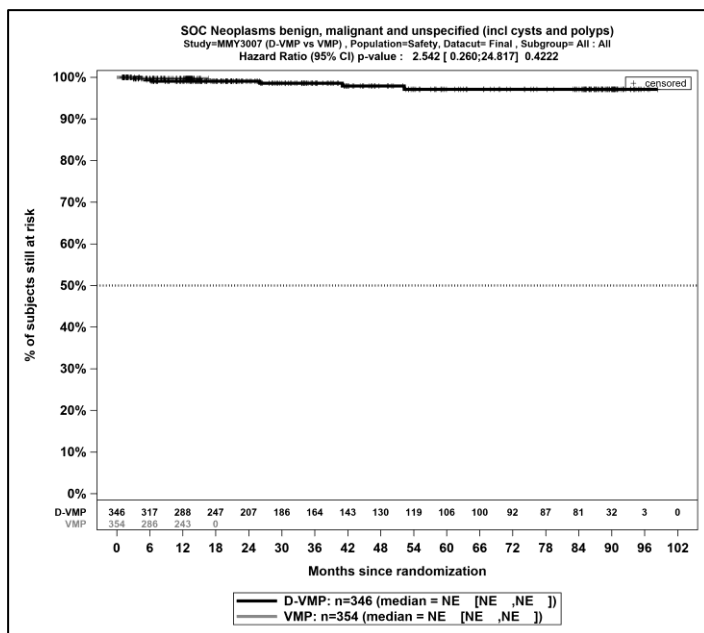
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



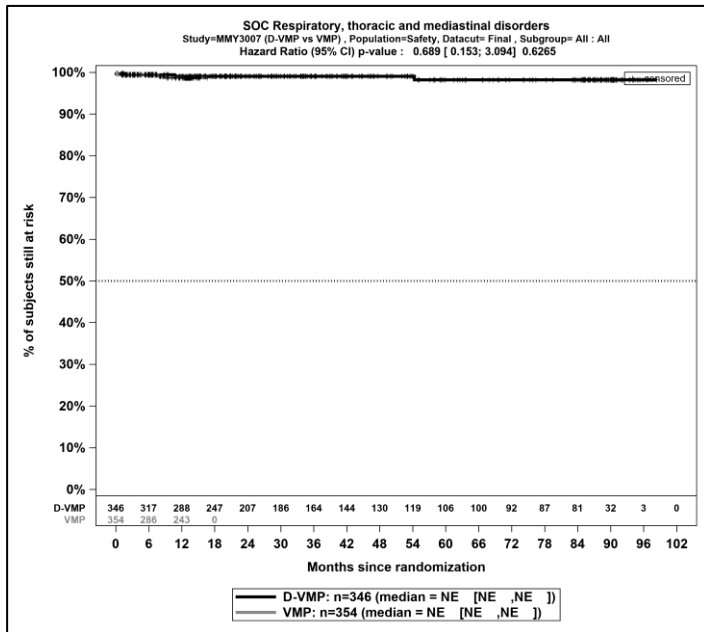
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



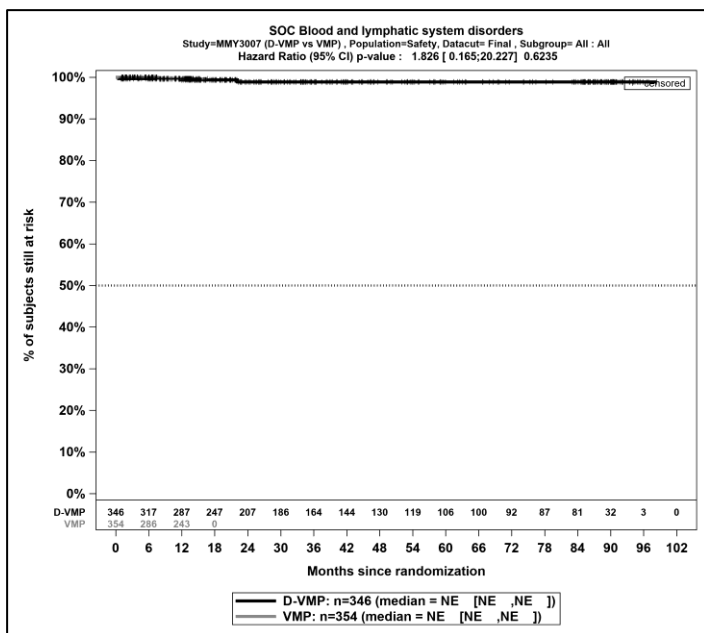
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



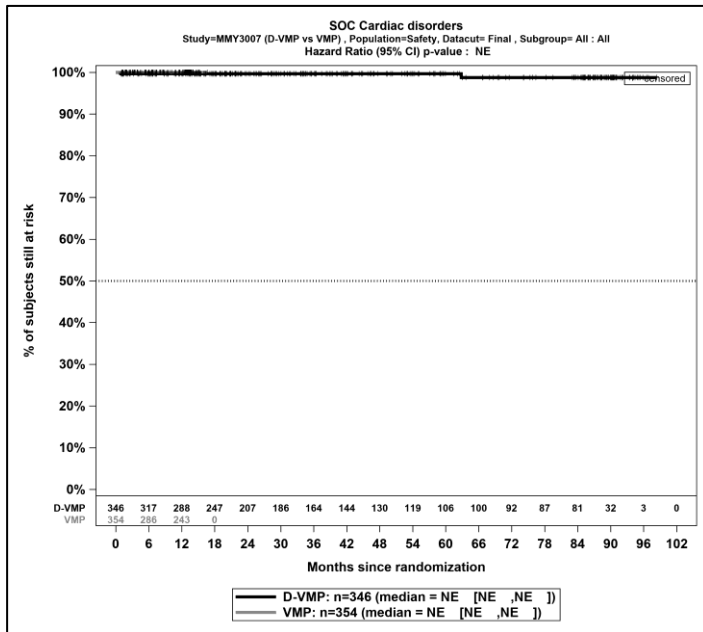
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



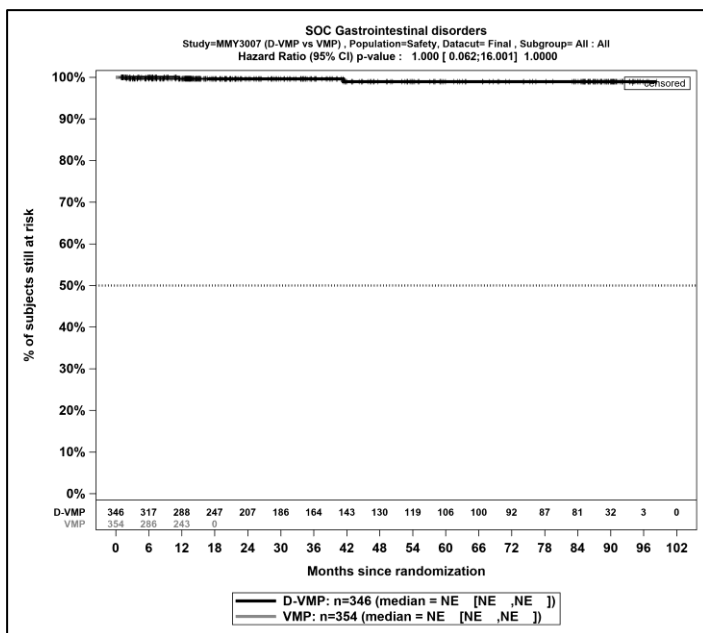
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



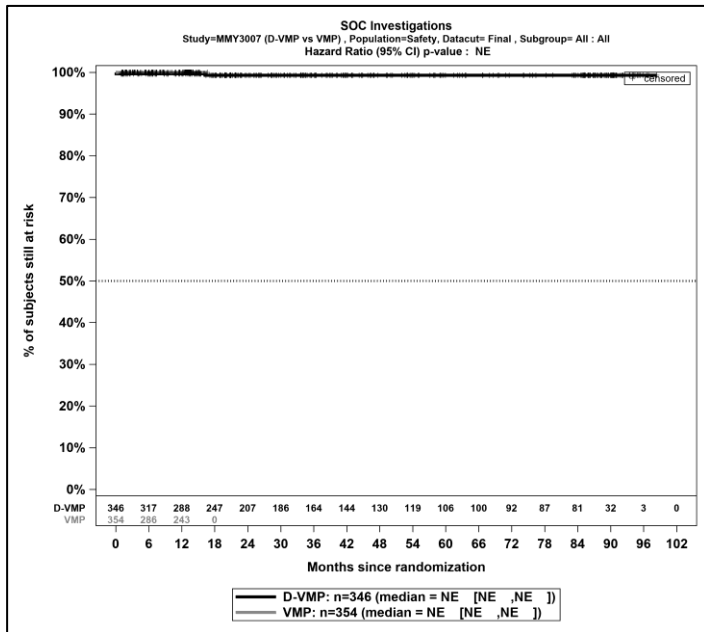
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



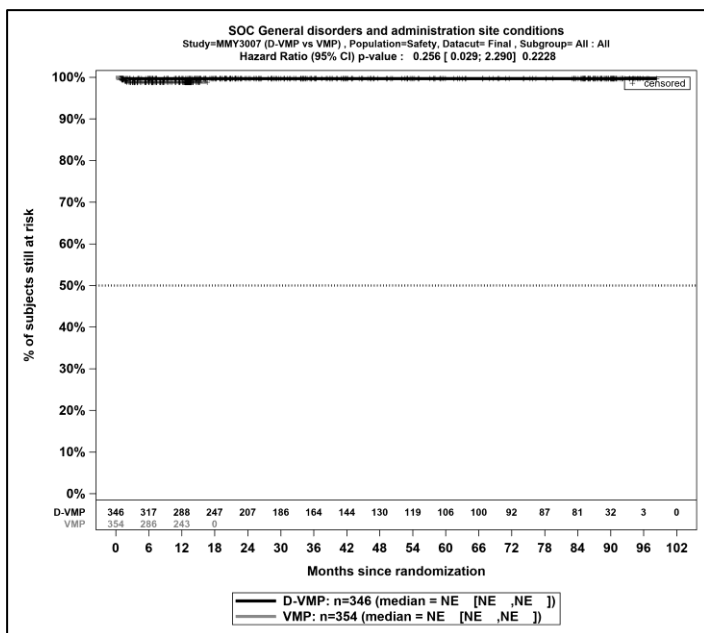
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



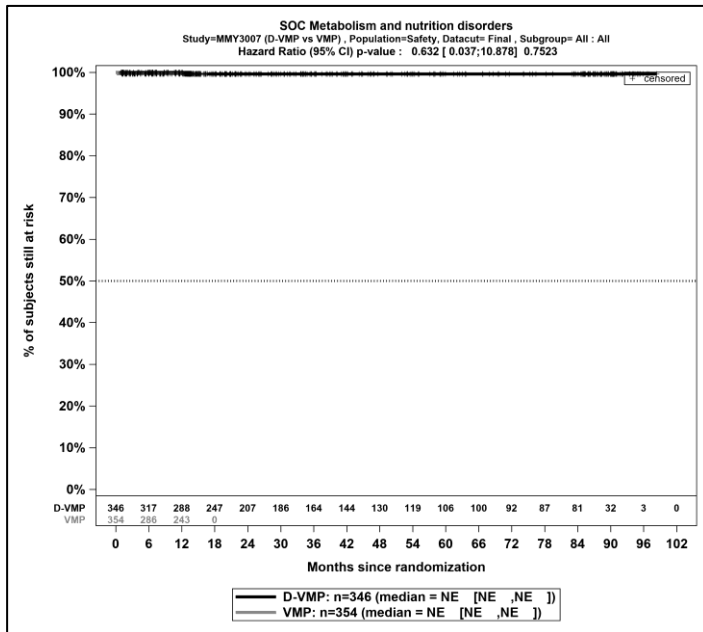
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



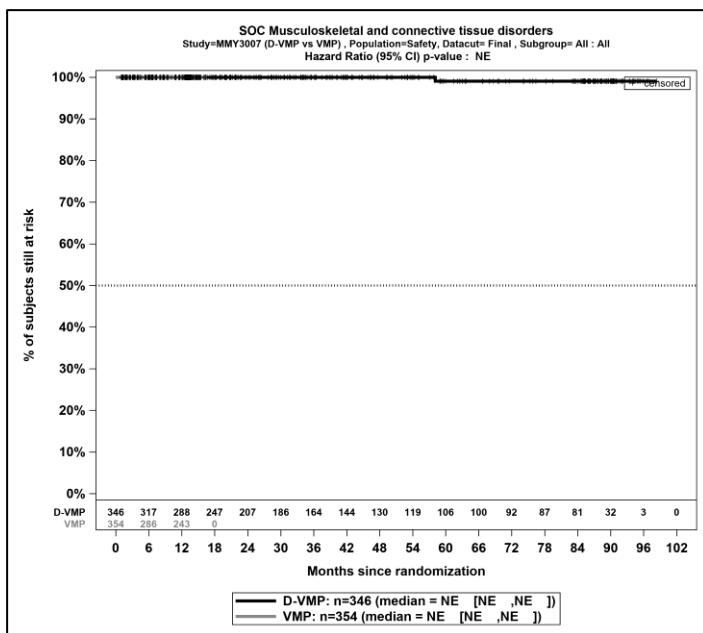
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Untersuchungen, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



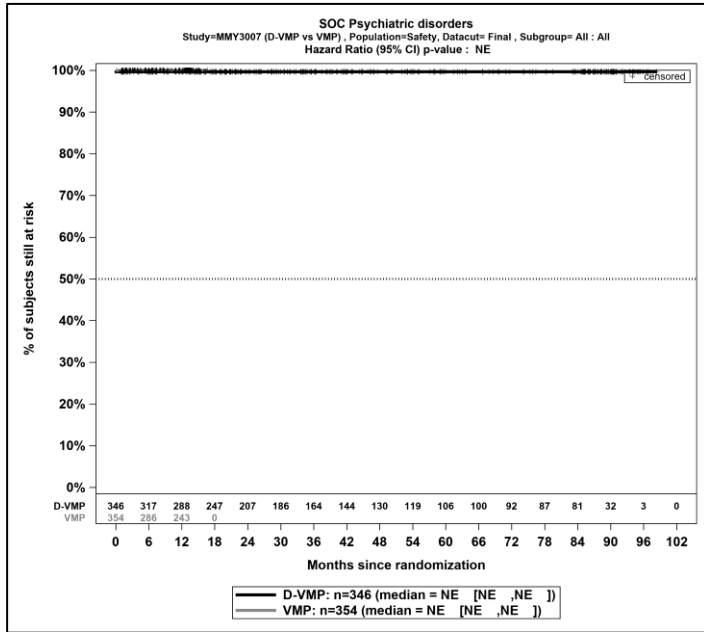
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



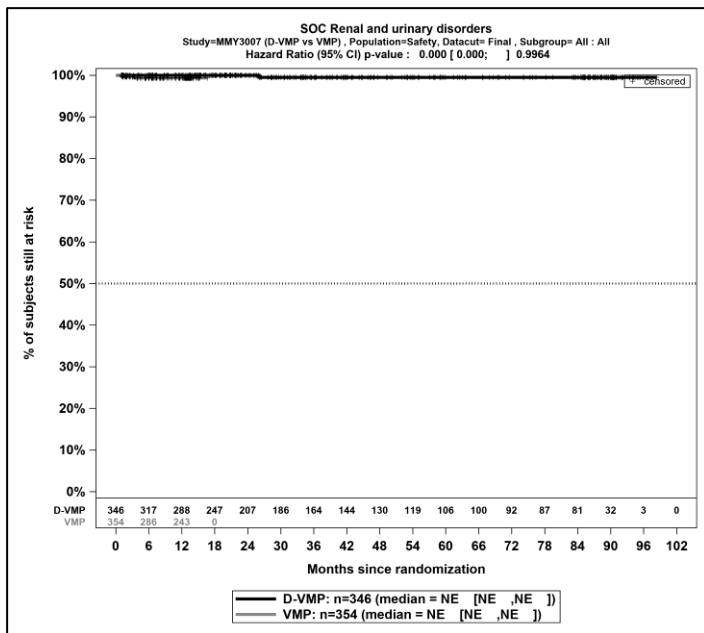
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



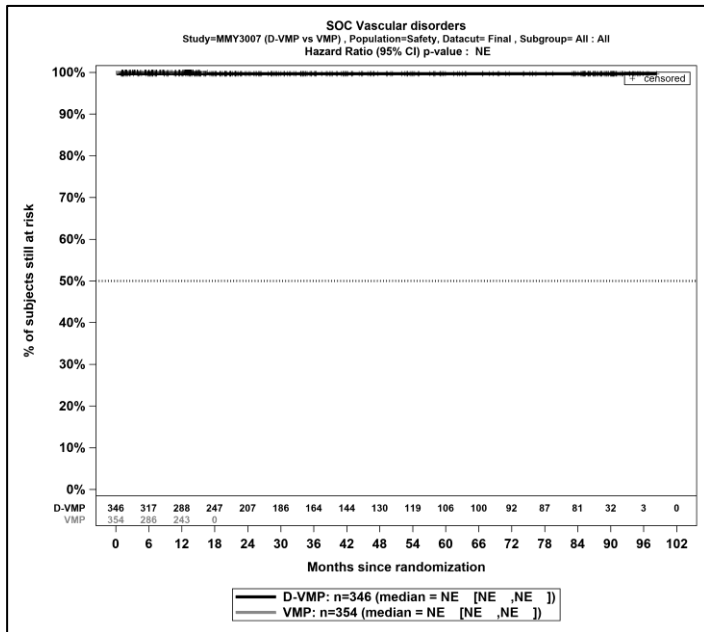
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



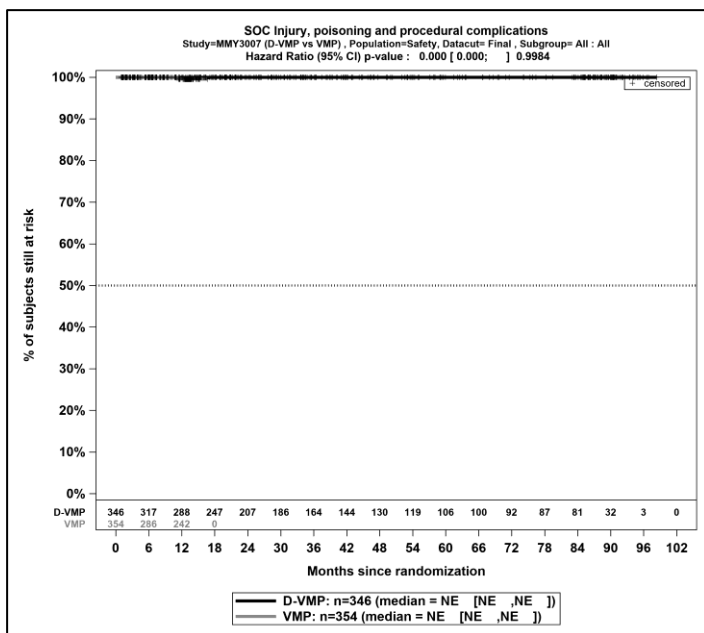
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Psychiatrische Erkrankungen, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



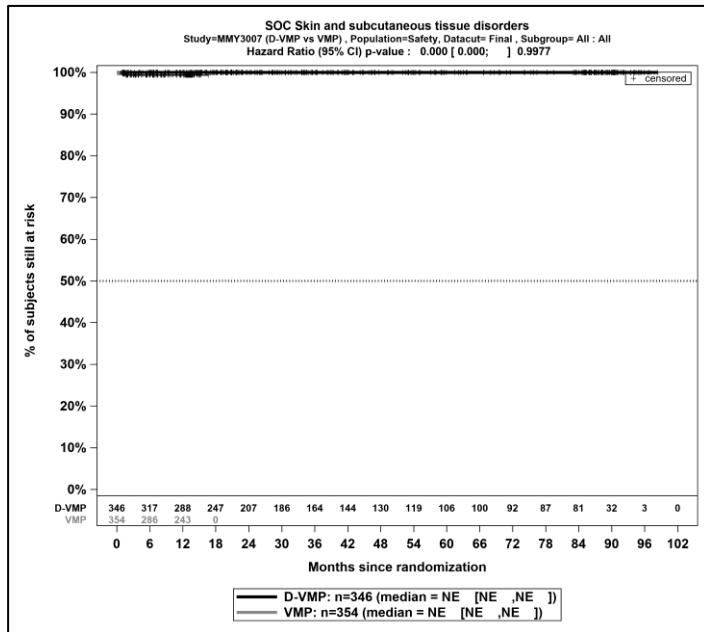
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



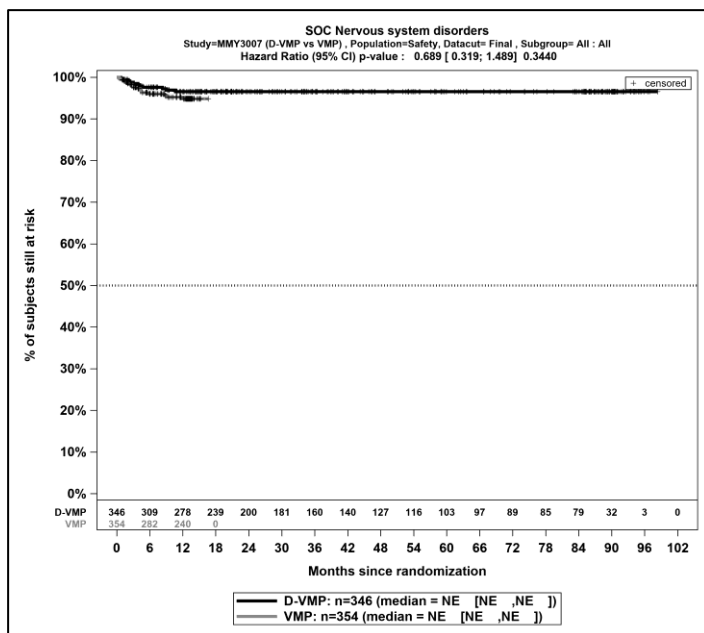
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC *Gefäßerkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



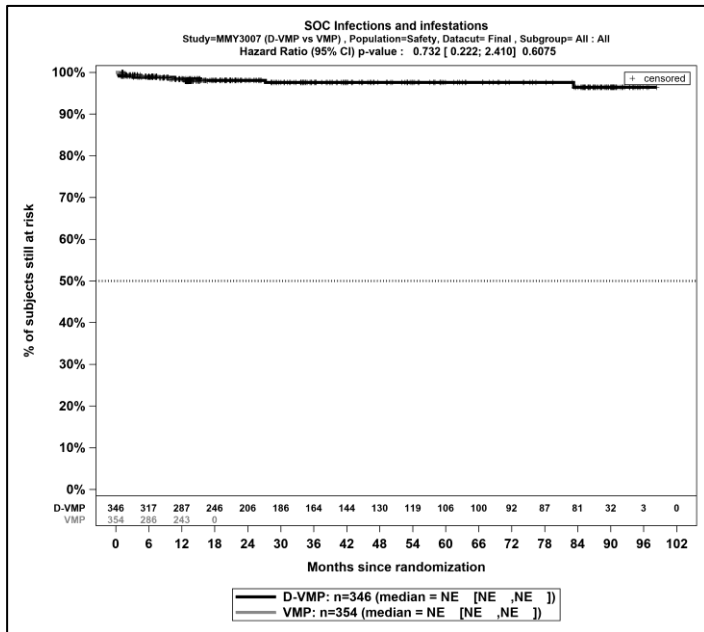
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



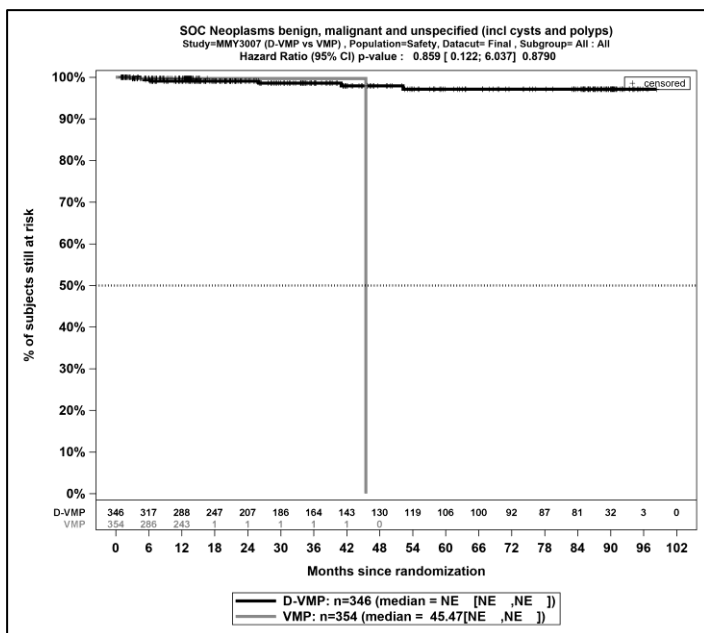
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



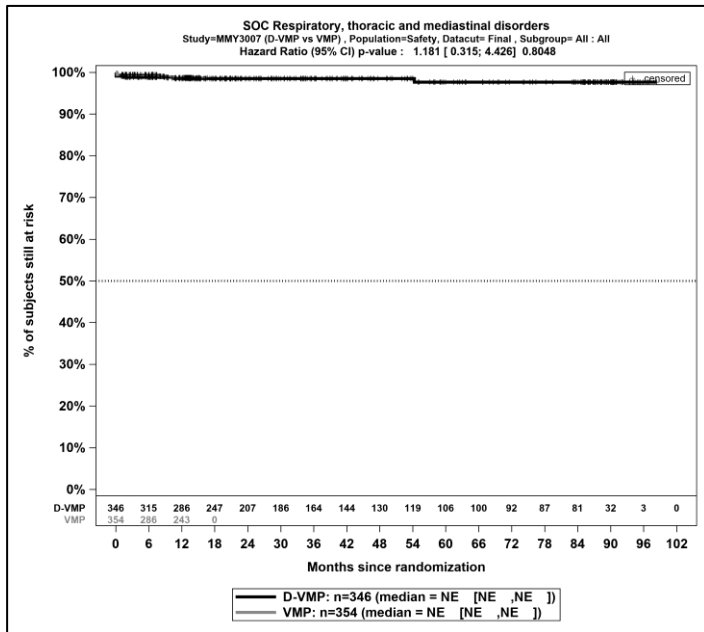
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente) - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



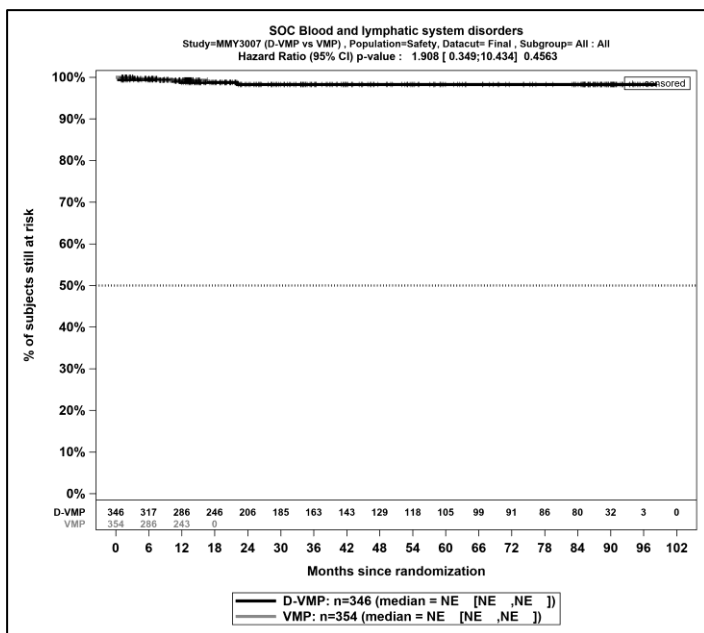
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



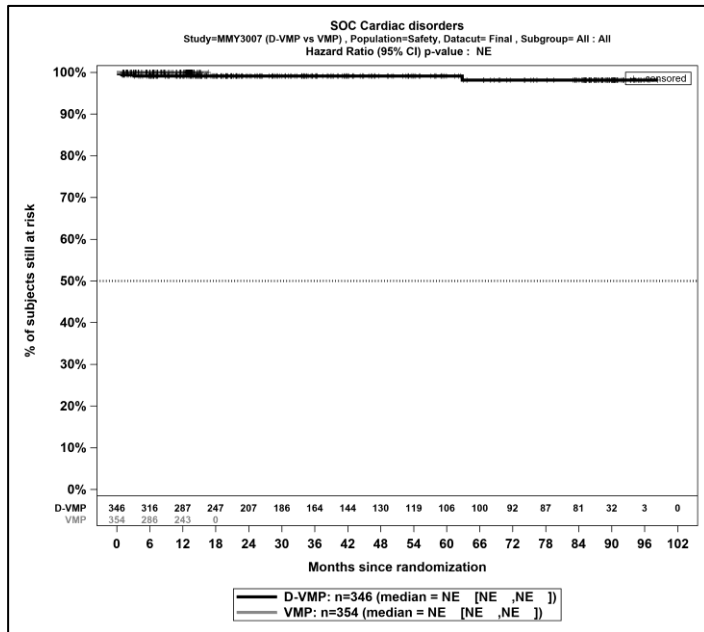
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



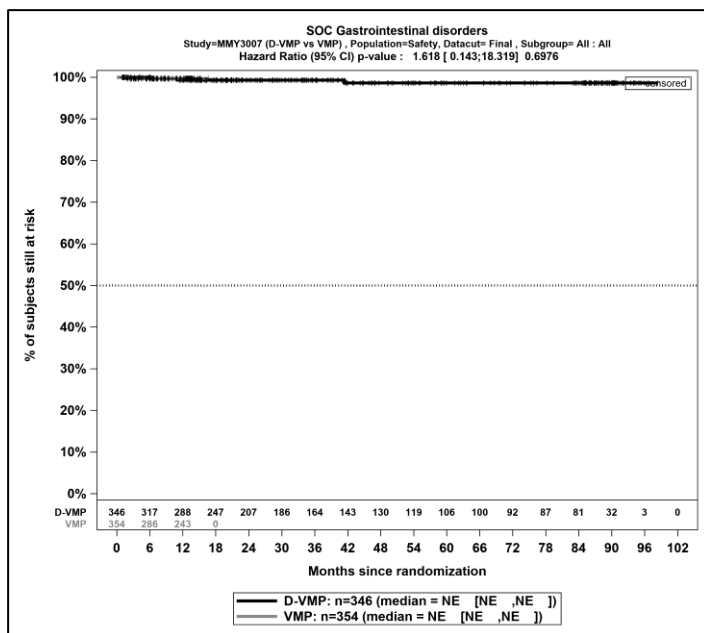
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente) - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



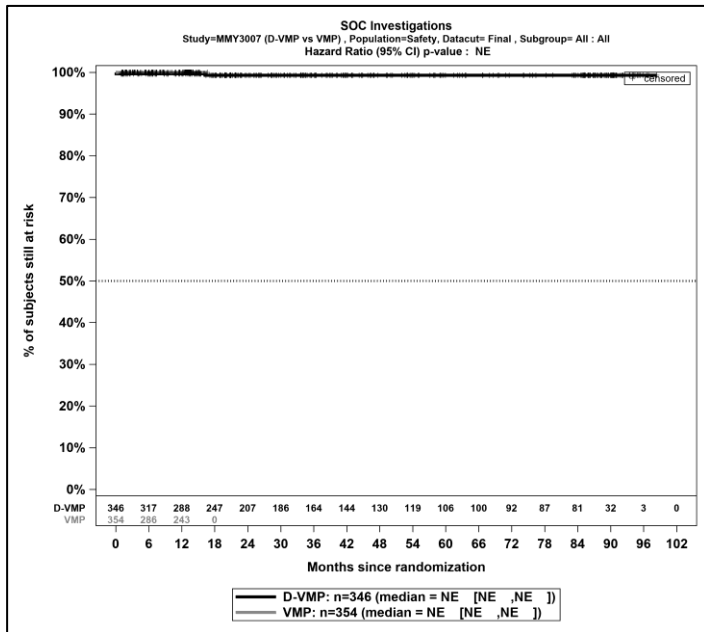
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente) - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



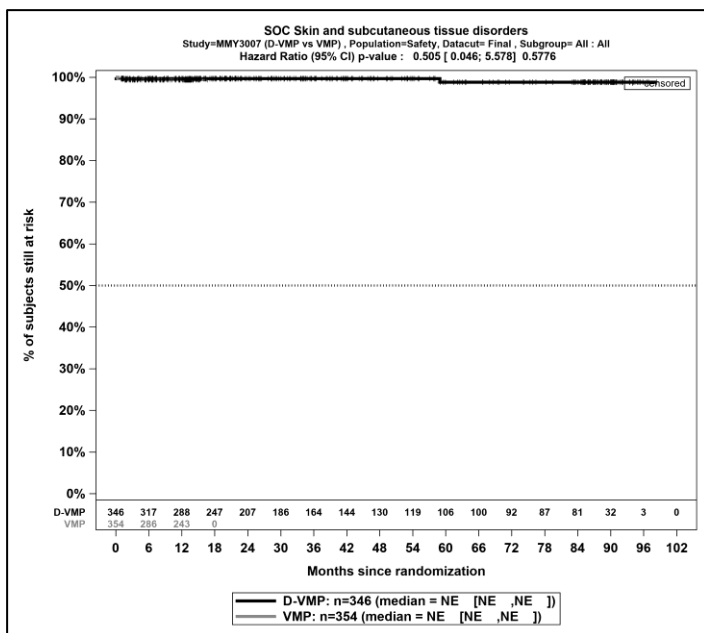
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - SOC *Herzerkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



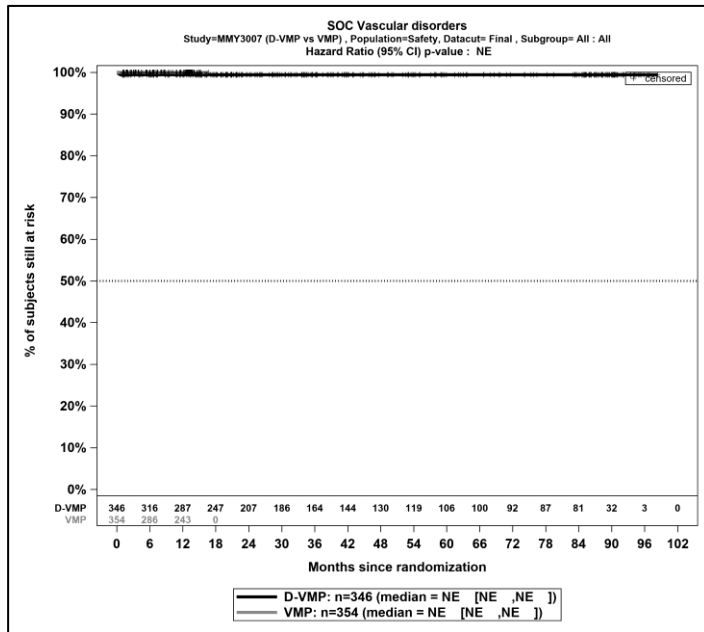
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



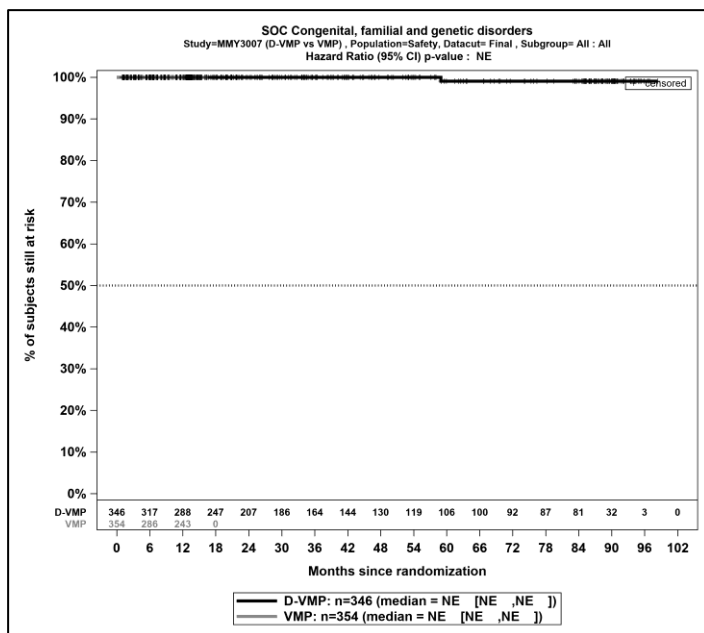
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - SOC Untersuchungen, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



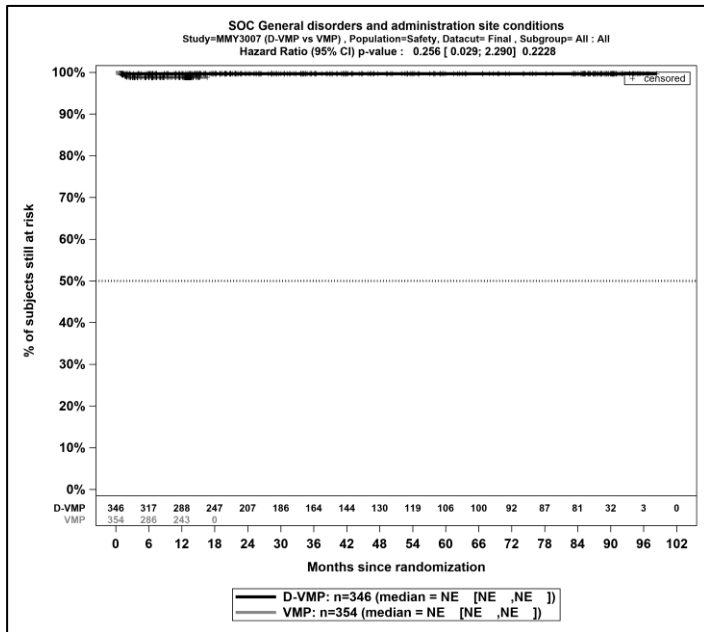
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



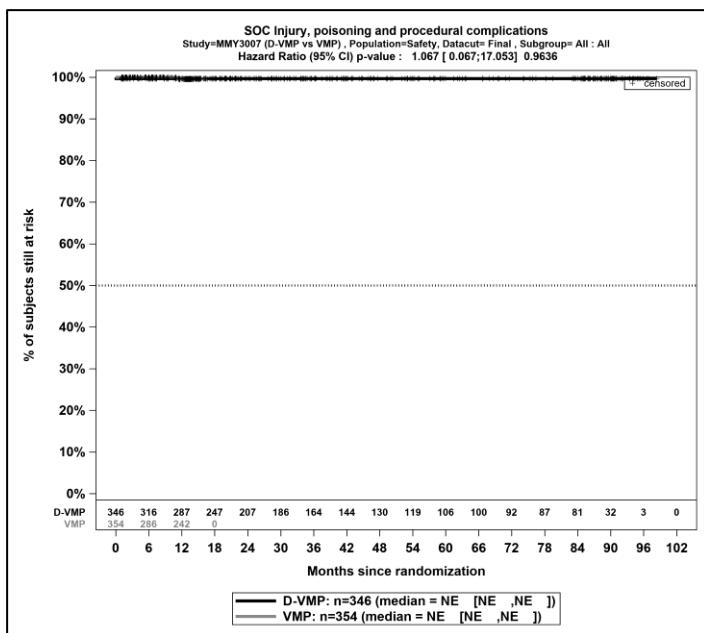
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – SOC *Gefäßkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



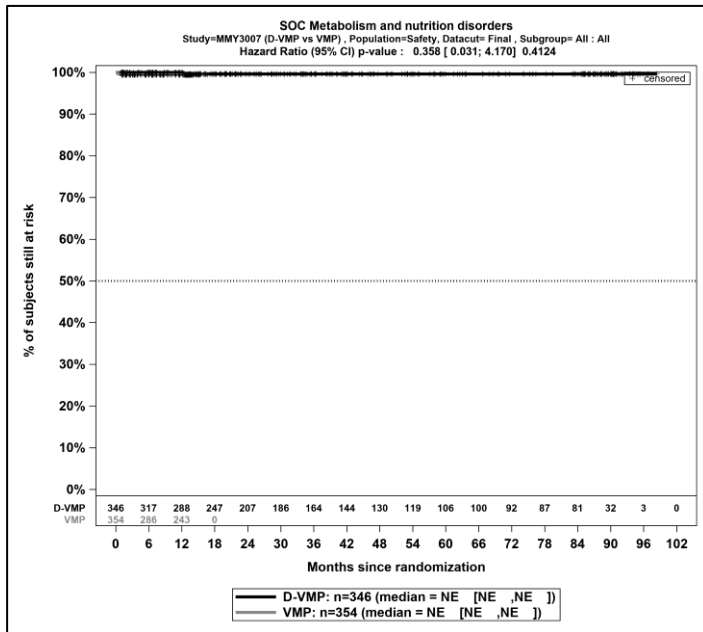
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – SOC *Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



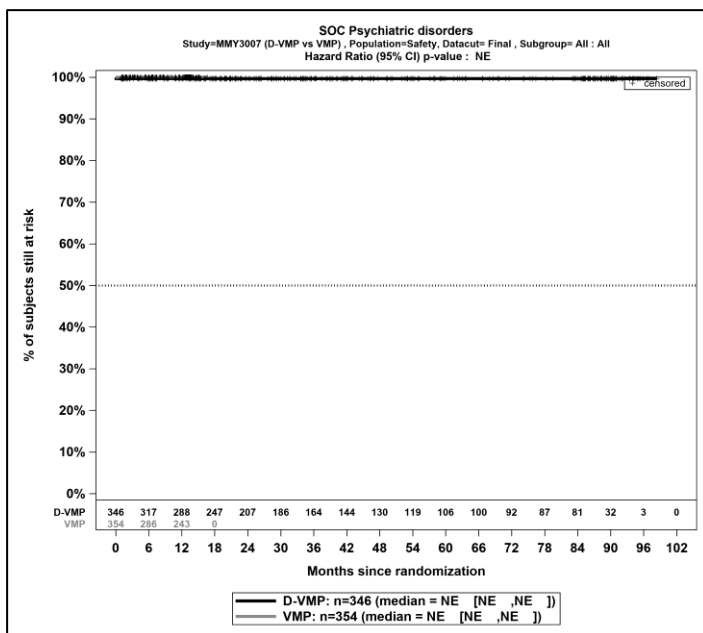
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



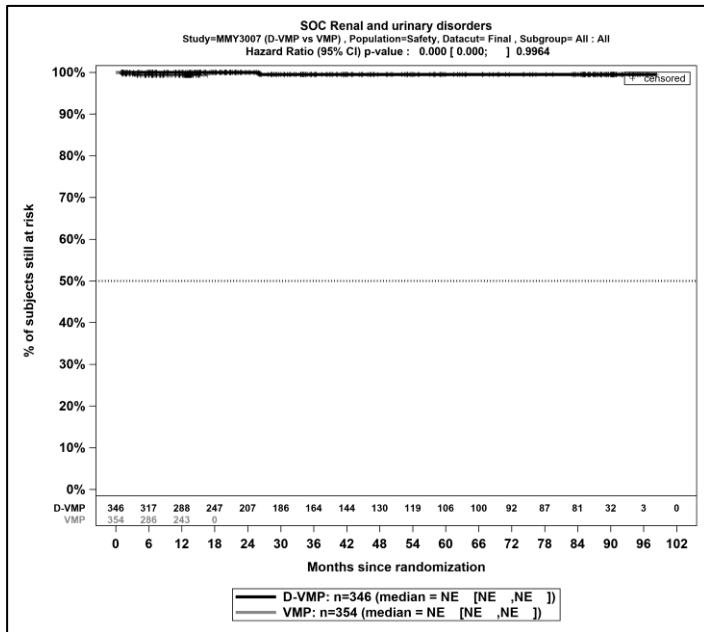
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



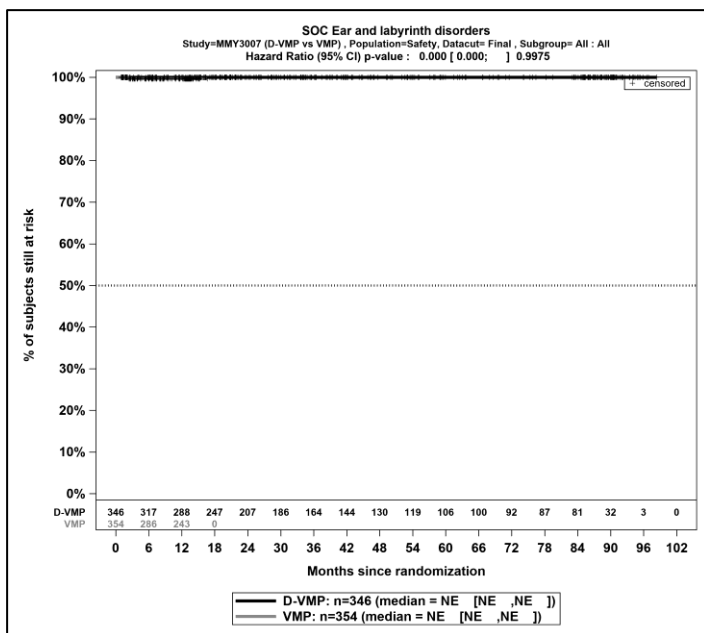
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – SOC *Psychiatrische Erkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

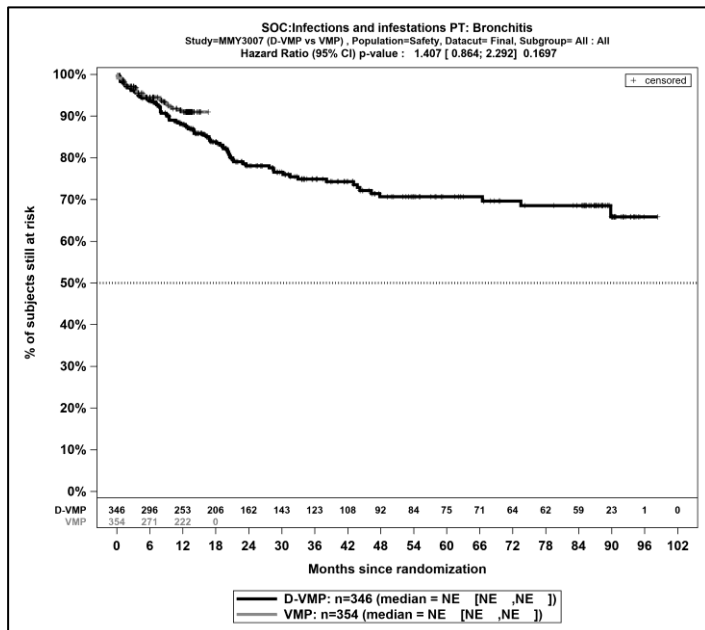


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

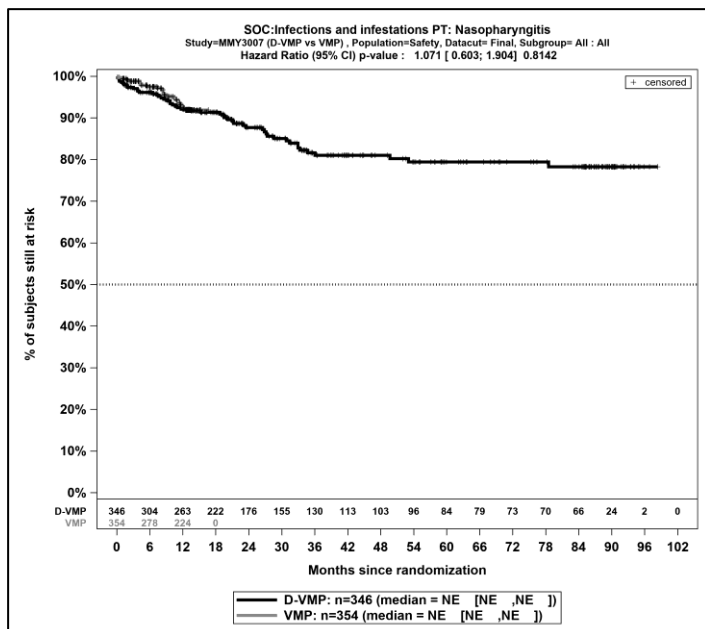


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

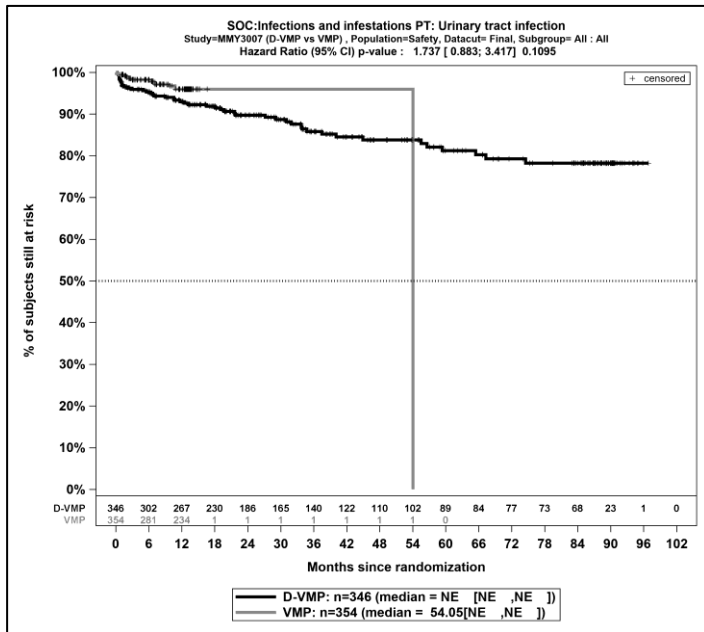
Bevorzugte Begriffe



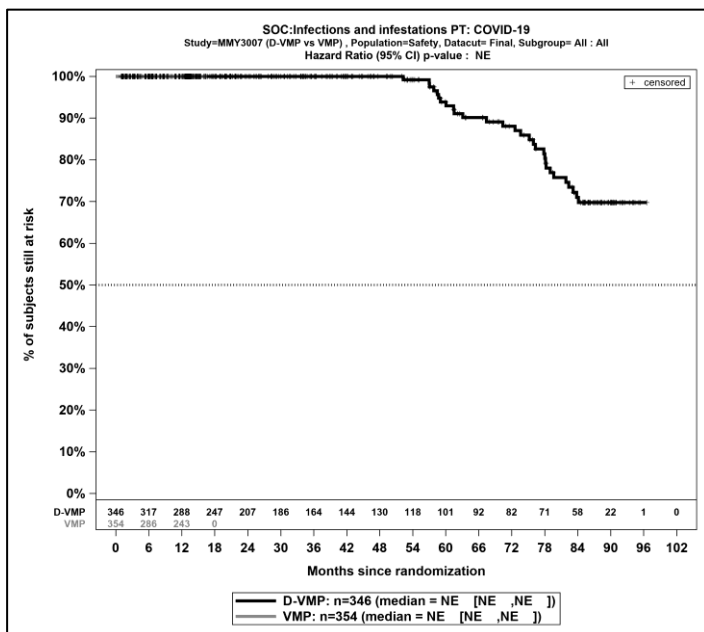
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Bronchitis*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



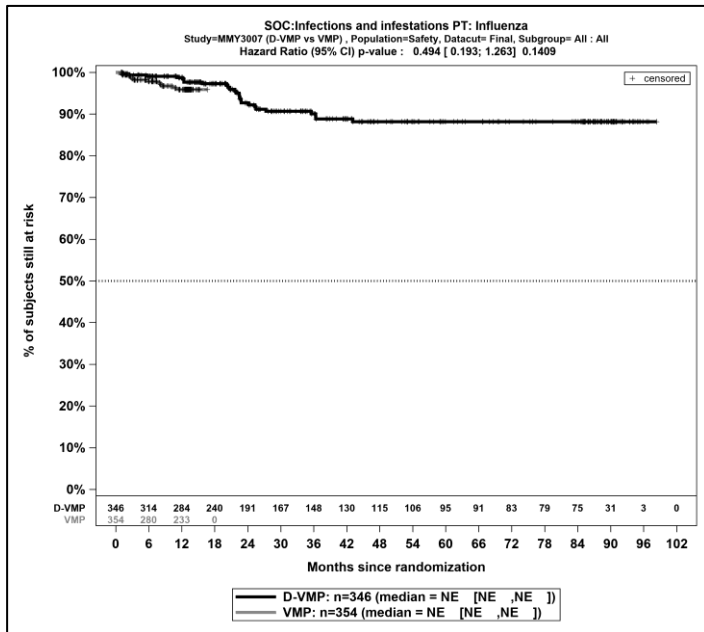
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Nasopharyngitis*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



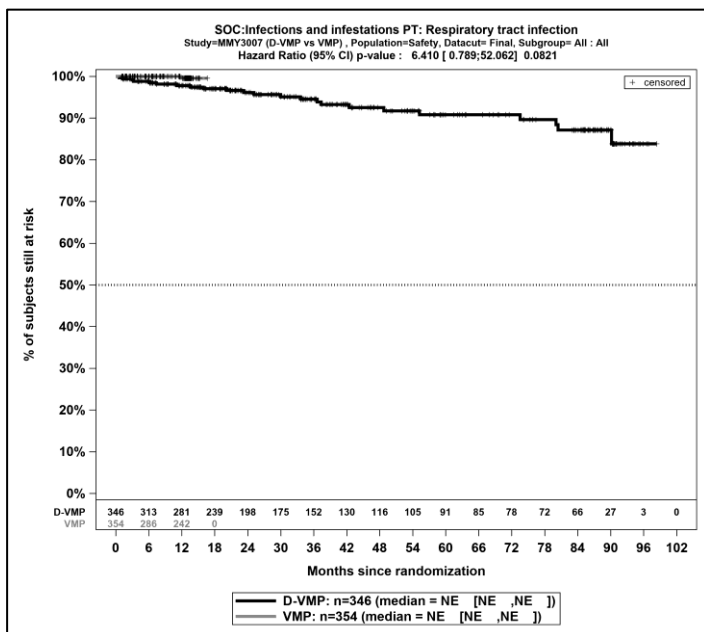
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Harnwegsinfektion*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



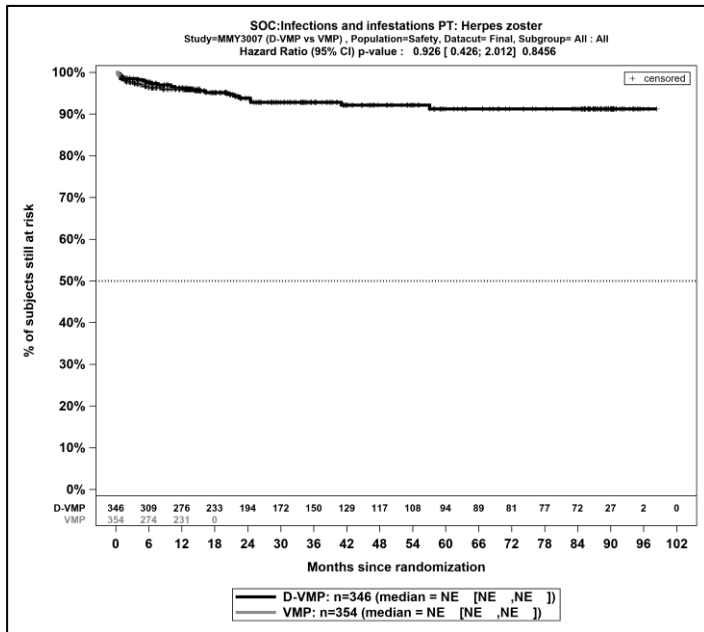
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT COVID-19*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



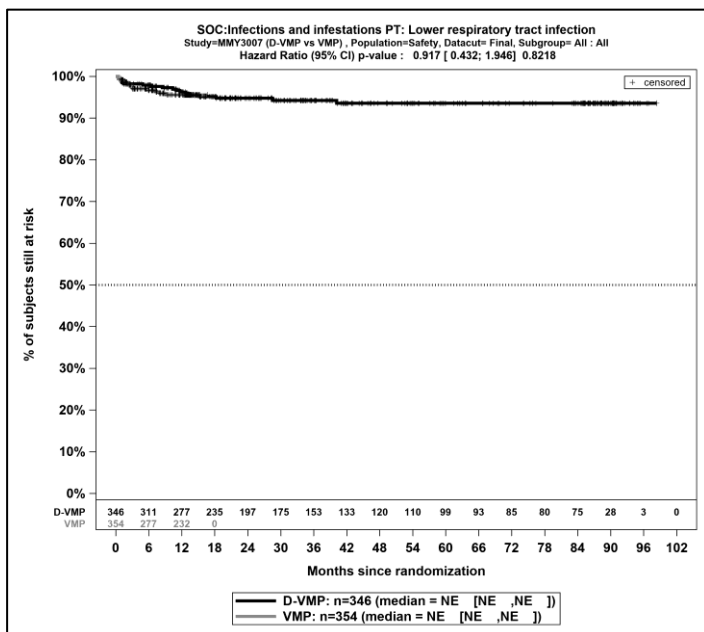
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Grippe*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



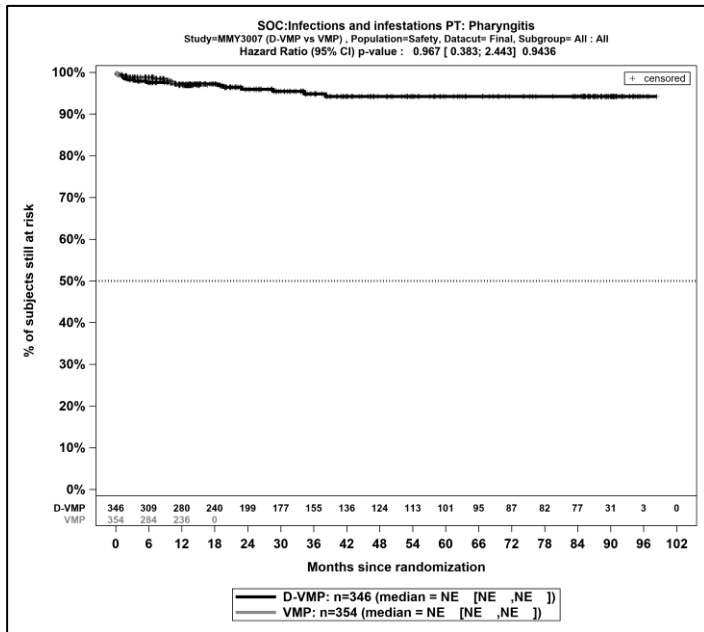
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Atemwegsinfektion*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



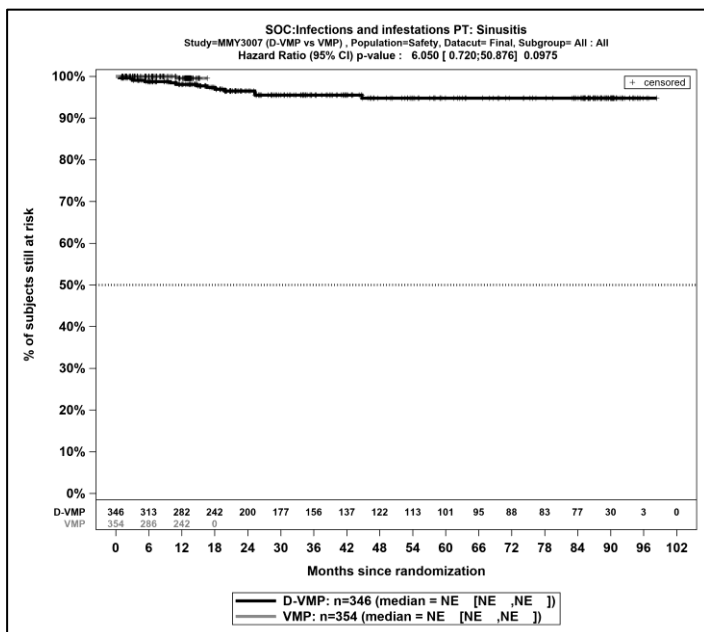
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Herpes zoster*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



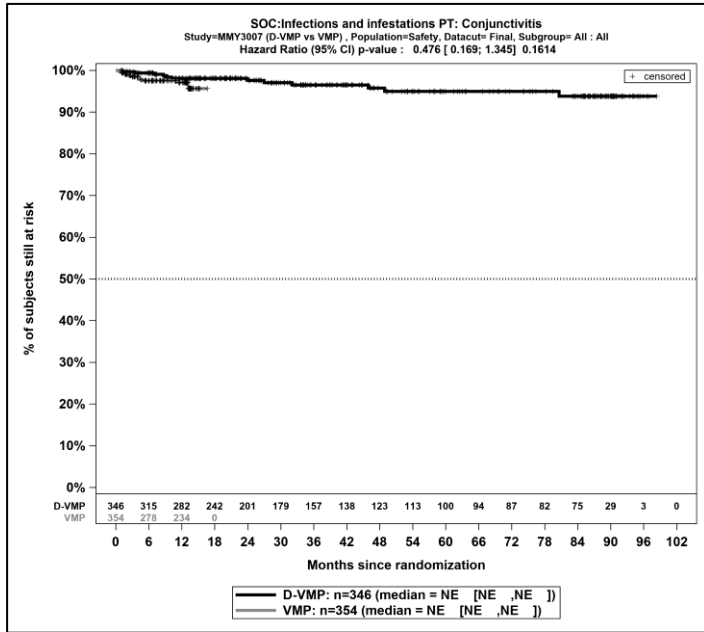
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Infektion der unteren Atemwege*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



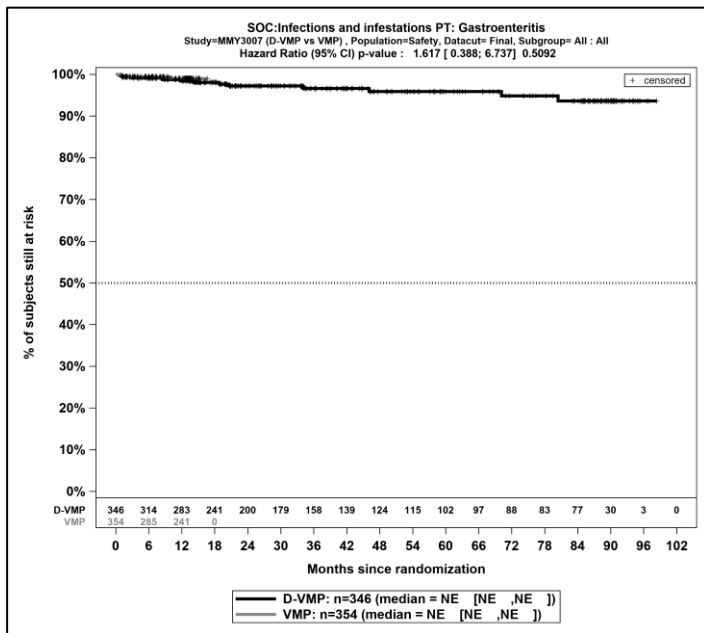
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Pharyngitis*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



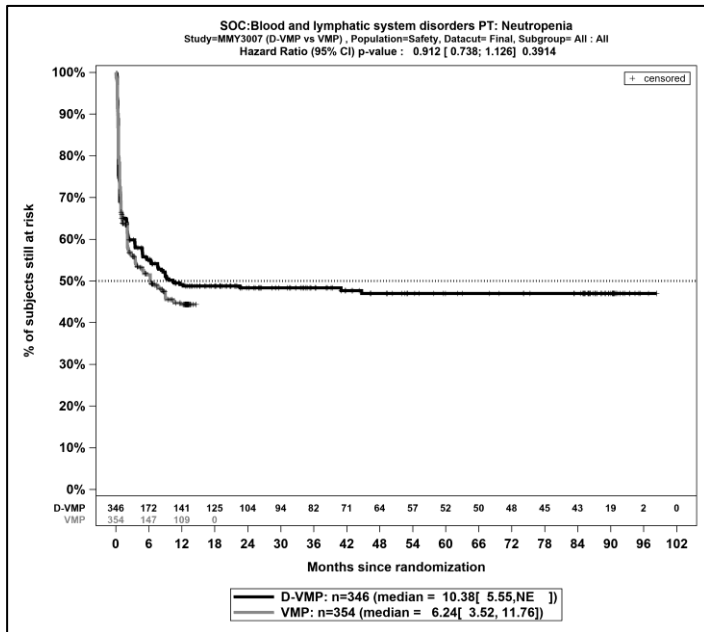
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Sinusitis*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



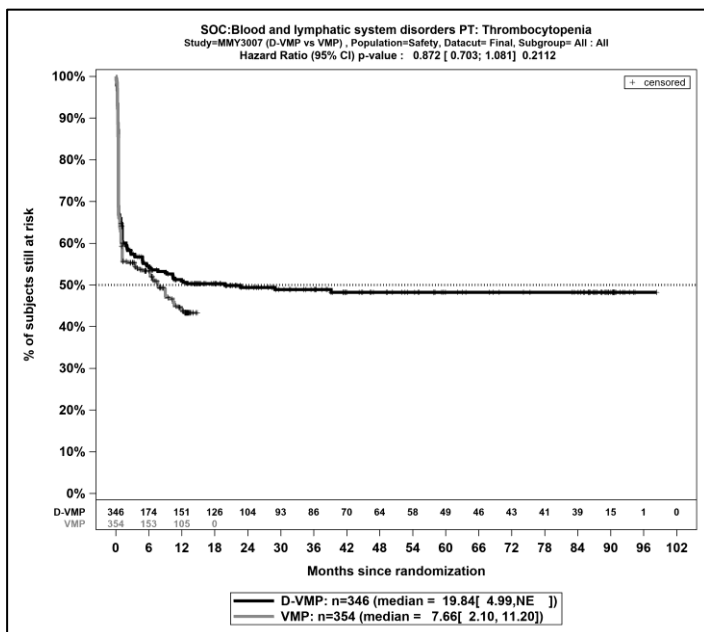
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Konjunktivitis*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



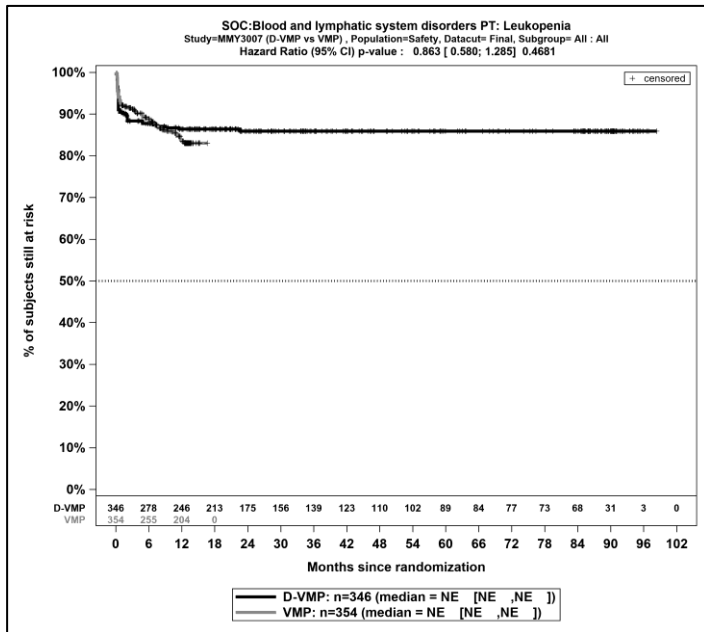
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Gastroenteritis*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



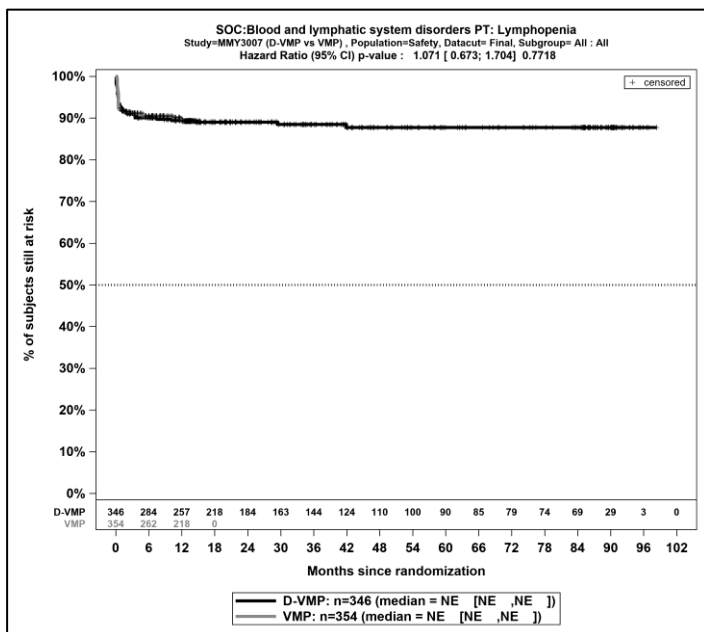
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jeggliche UE - PT Neutropenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



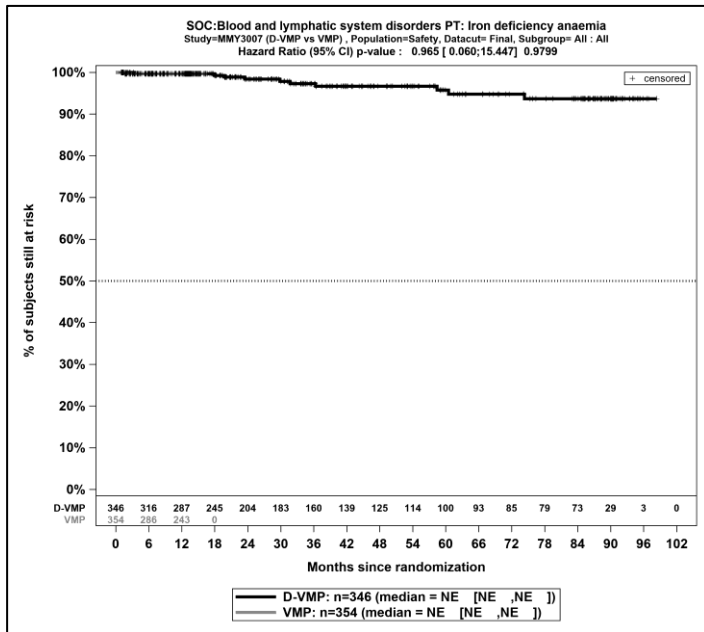
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jeggliche UE - PT Thrombozytopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



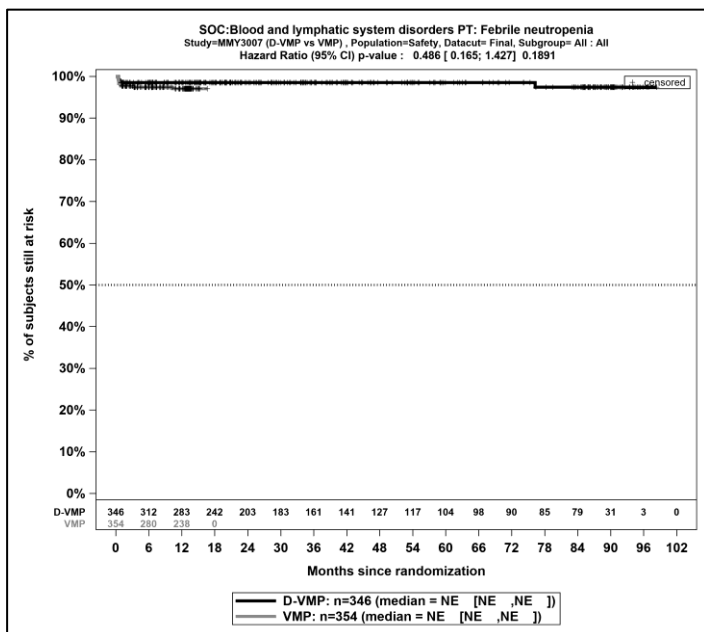
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Leukopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



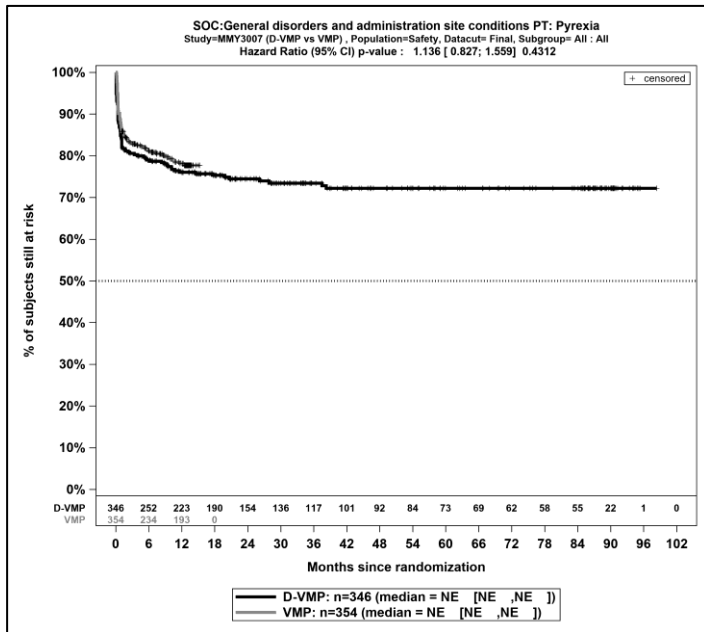
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Lymphopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



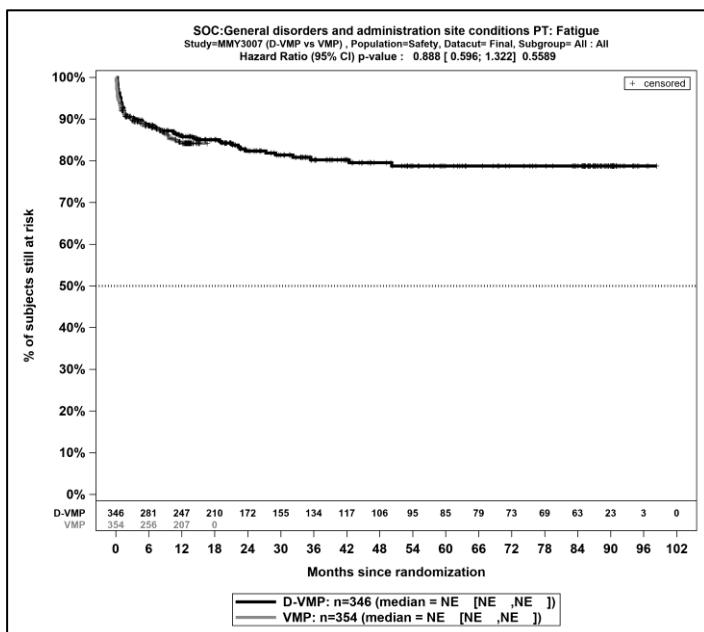
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Eisenmangelanämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



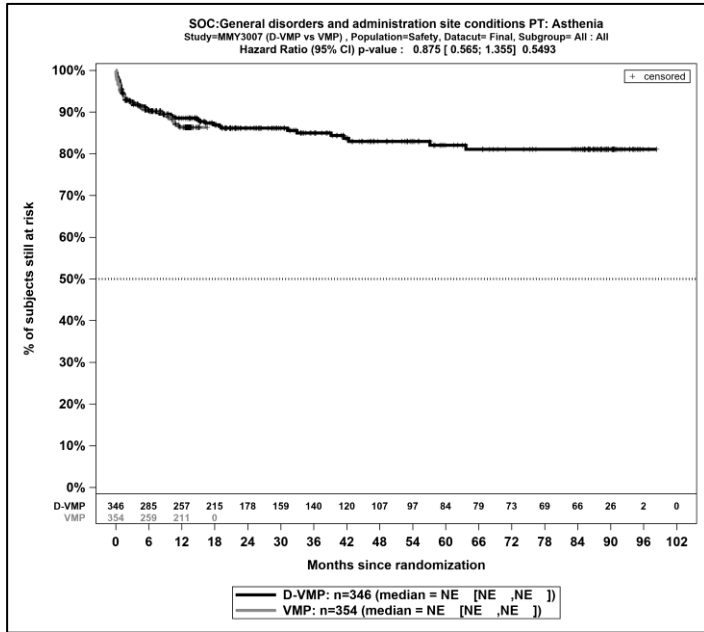
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Febrile Neutropenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



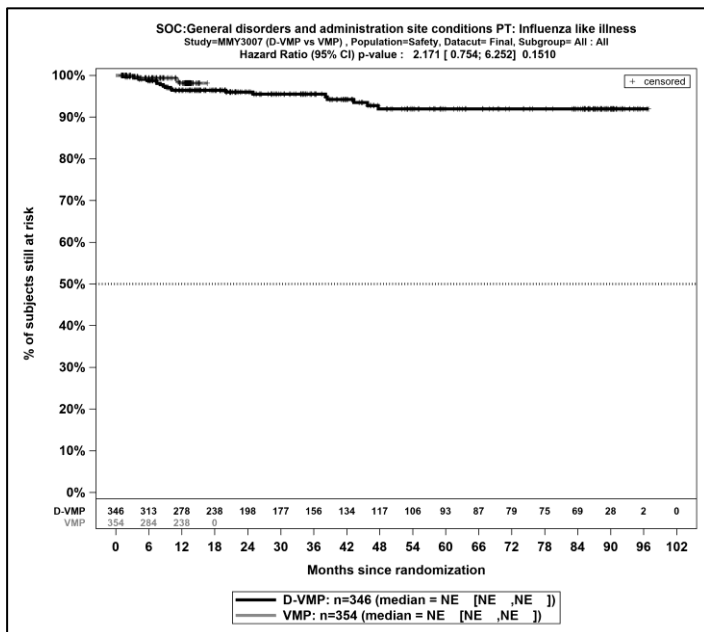
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Fieber*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



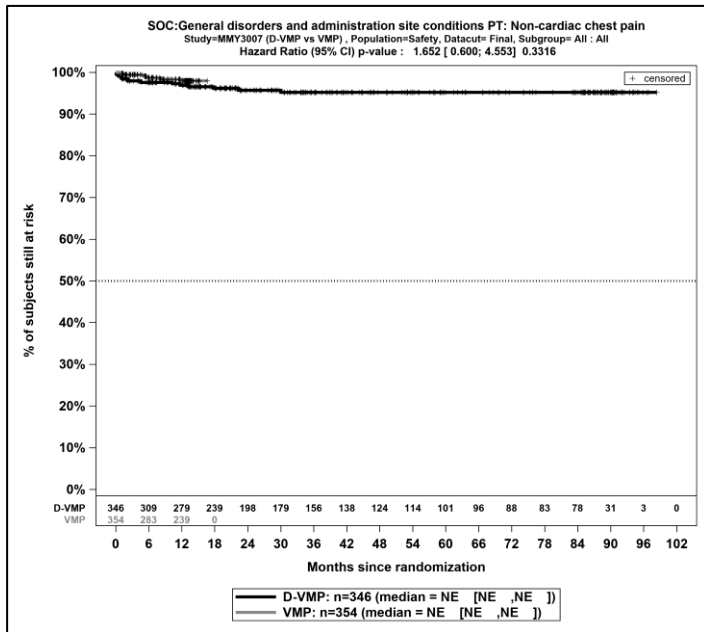
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Ermüdung*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



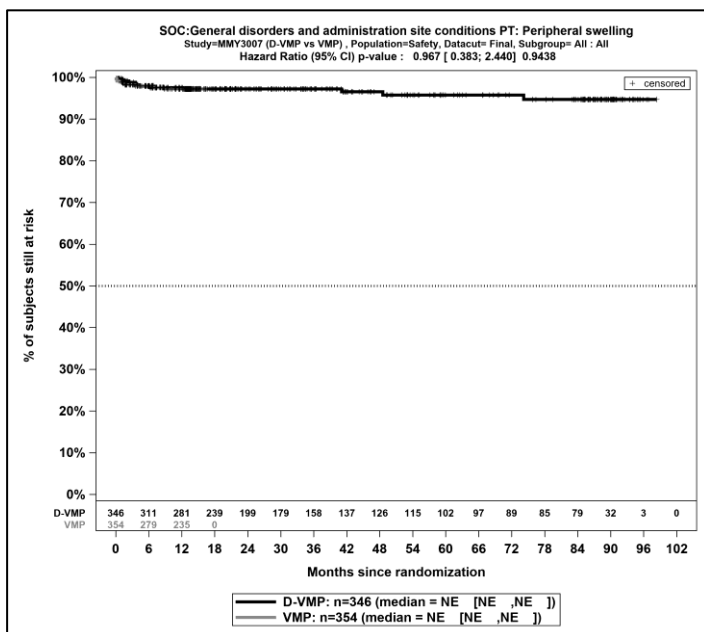
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Asthenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



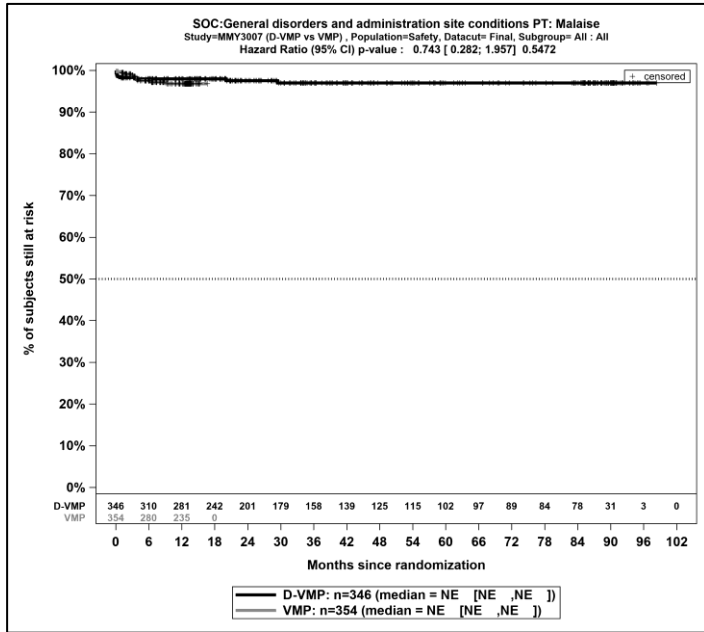
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Grippeähnliche Erkrankung*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



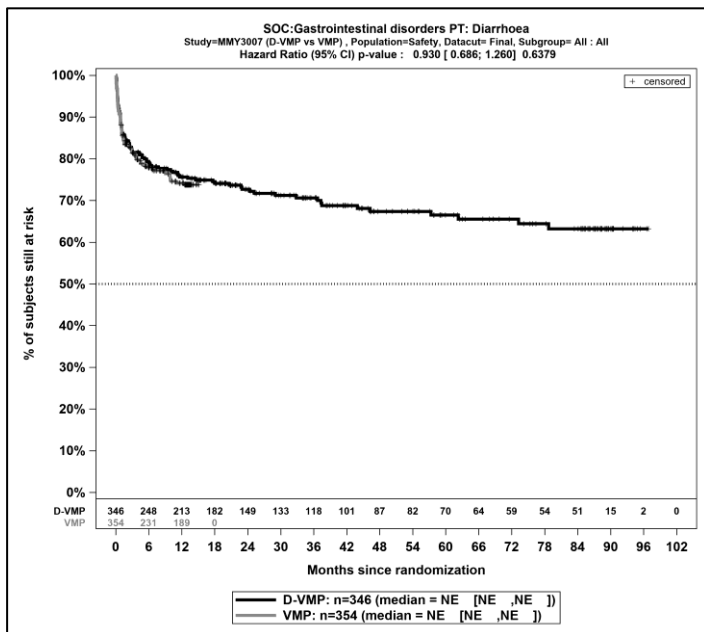
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



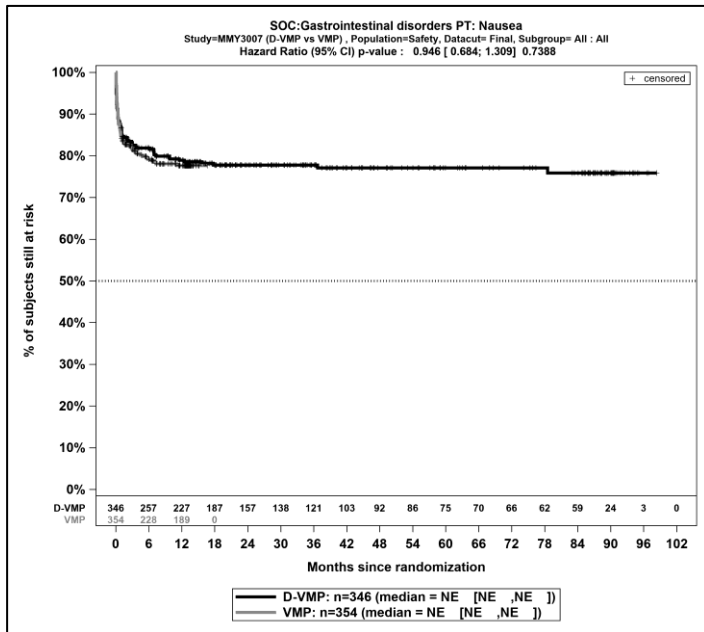
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Periphere Schwellung*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



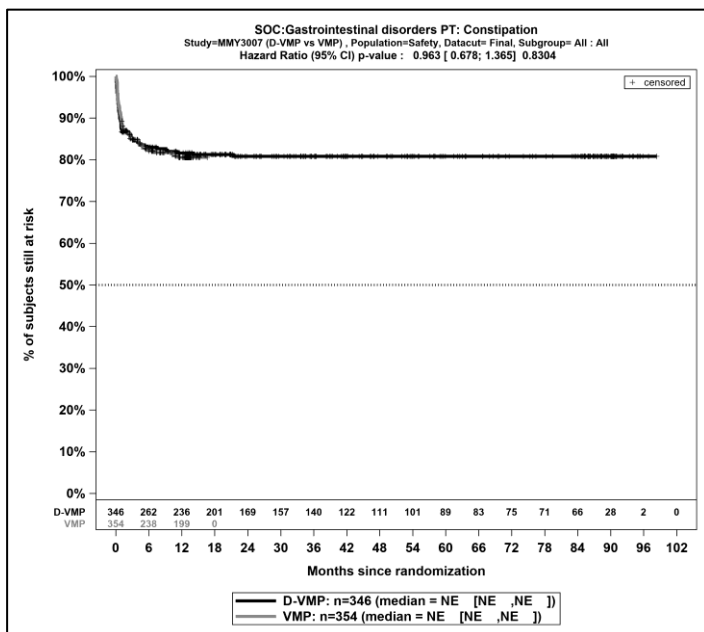
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Unwohlsein*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



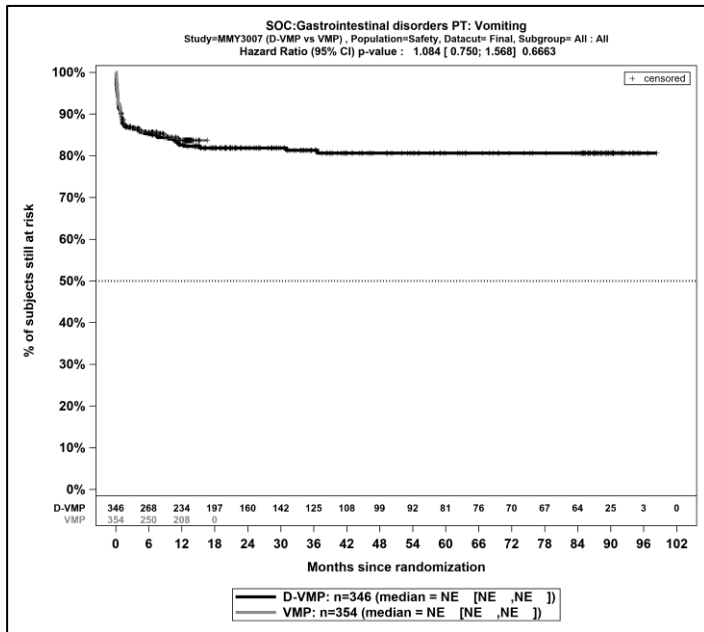
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Diarrhö*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



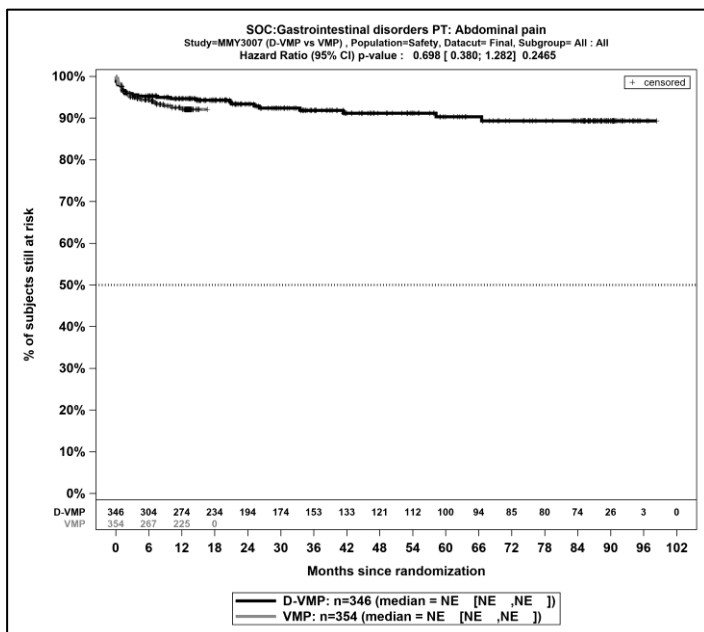
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Übelkeit*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



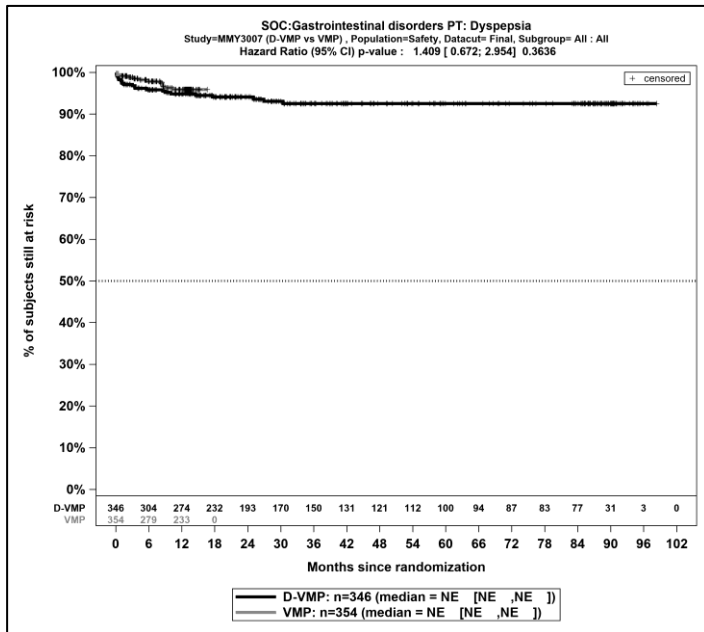
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Obstipation*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



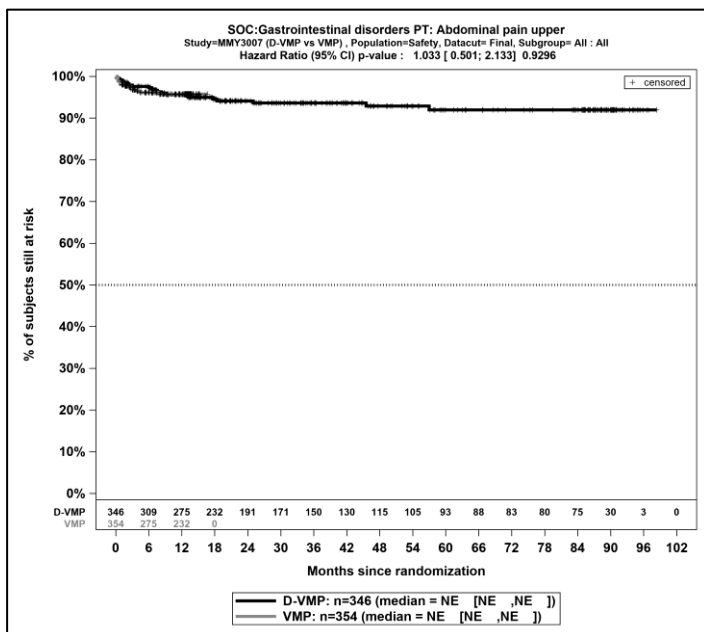
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Erbrechen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



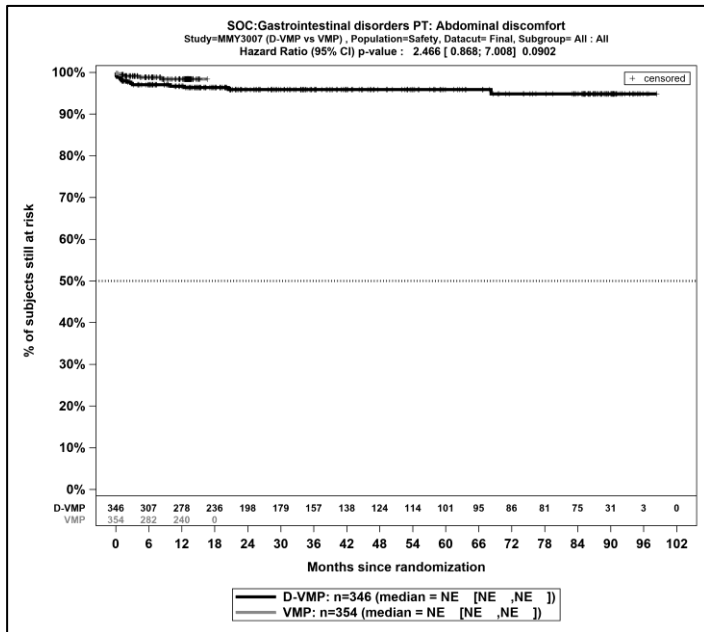
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Abdominalschmerz*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



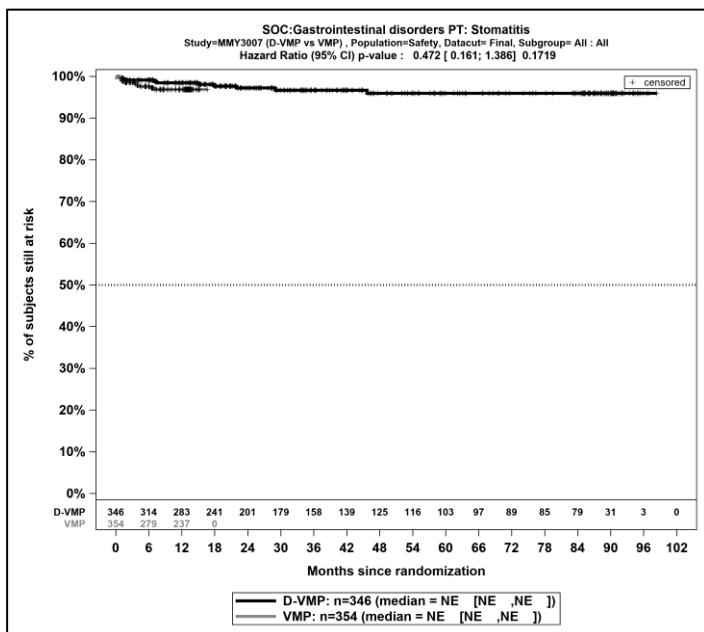
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Dyspepsie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



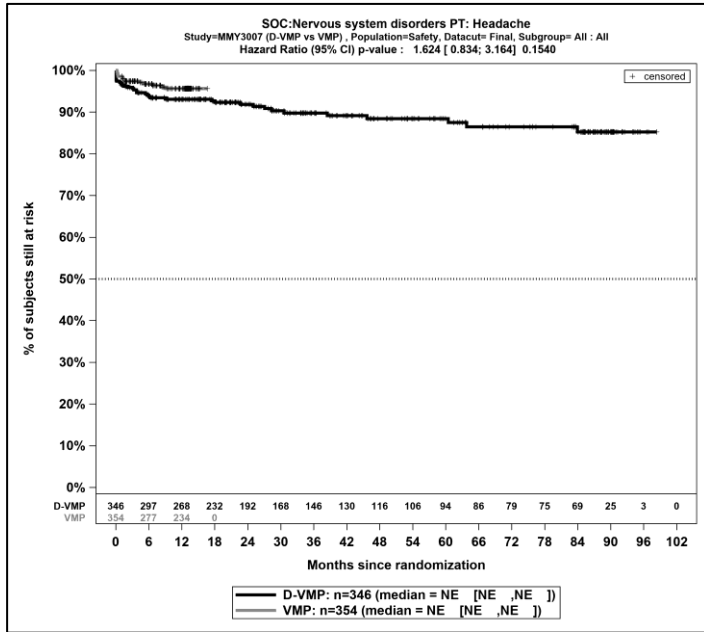
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Schmerzen Oberbauch*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



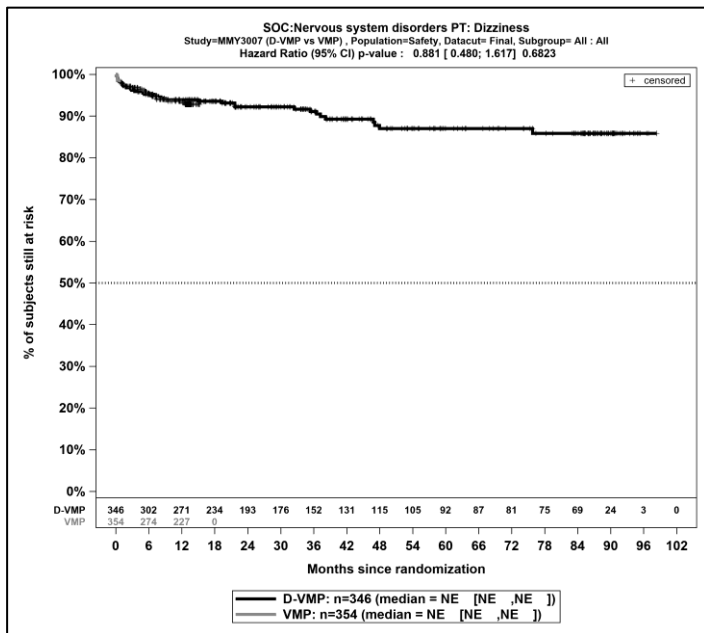
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Abdominale Beschwerden*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



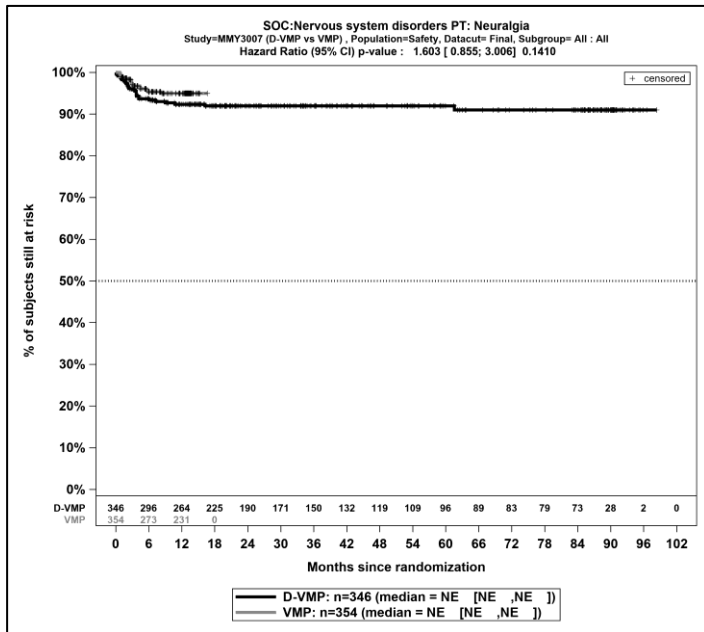
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Stomatitis*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



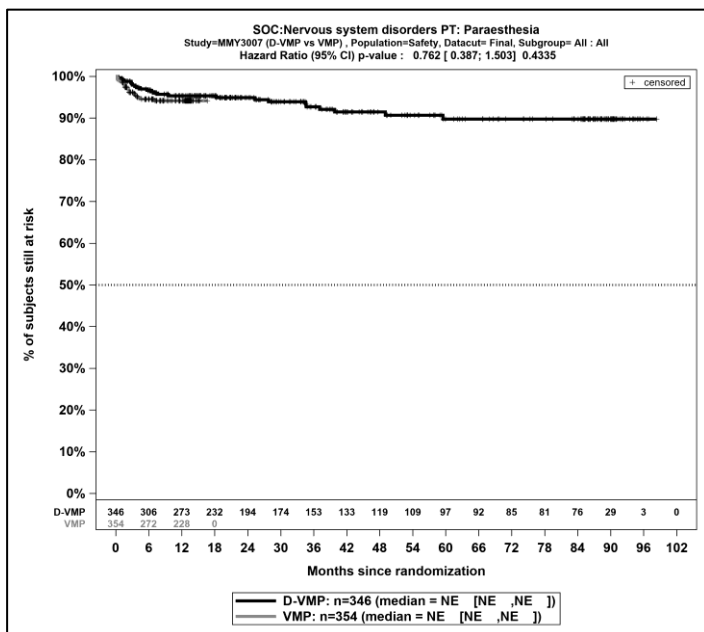
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Kopfschmerz*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



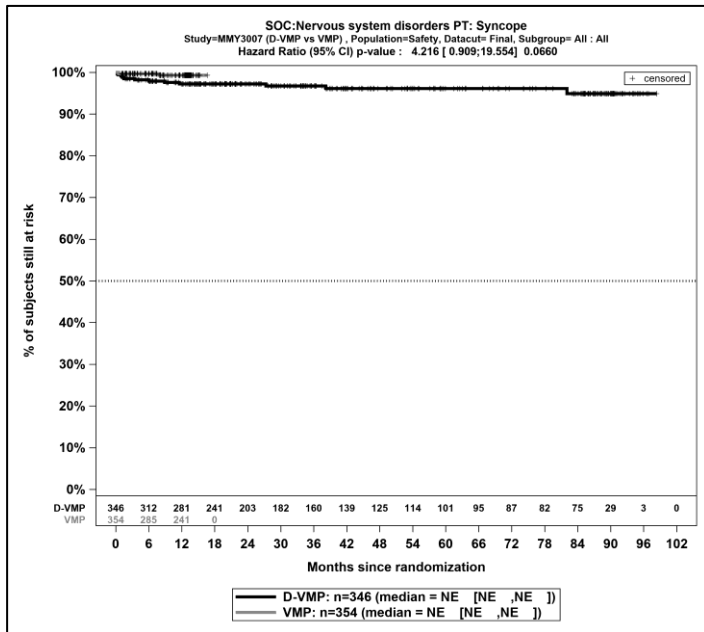
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Schwindelgefühl*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



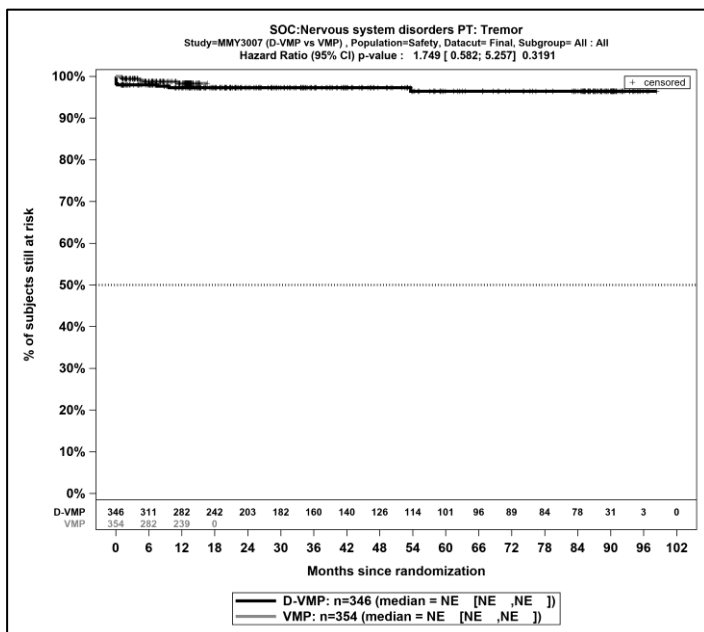
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Neuralgie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



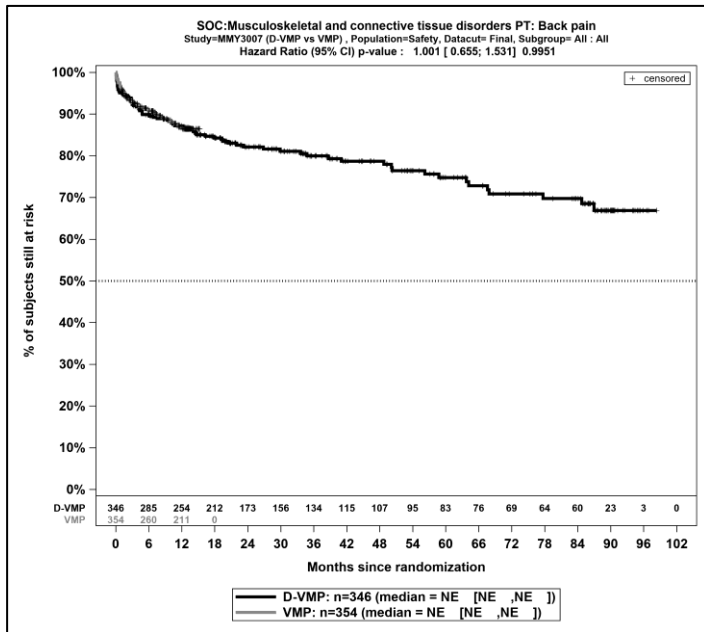
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Parästhesie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



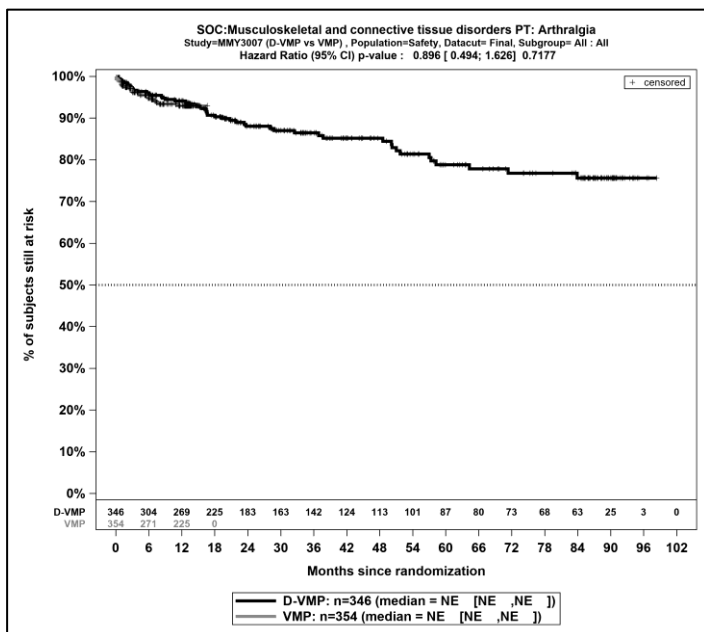
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Synkope*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



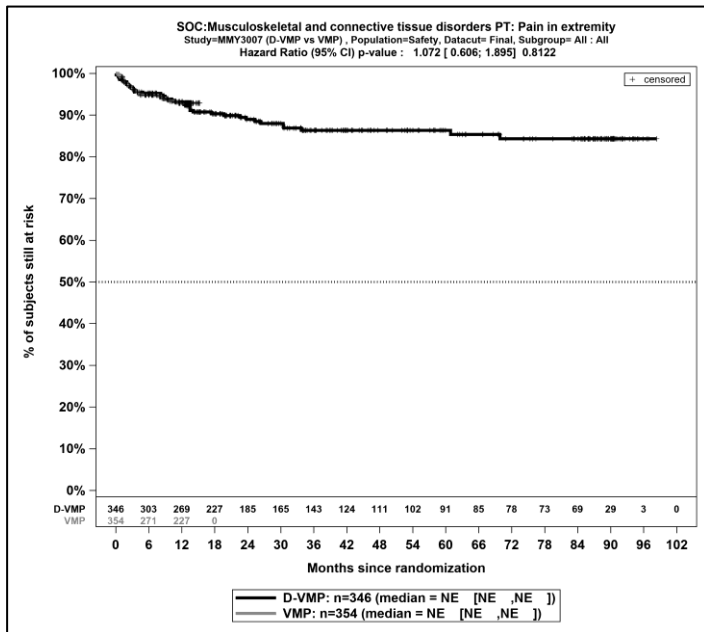
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Tremor*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



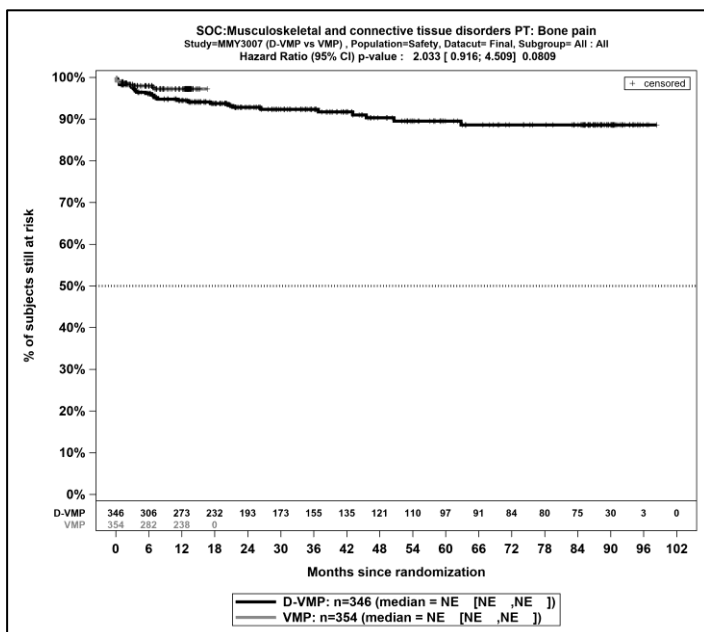
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Rückenschmerzen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



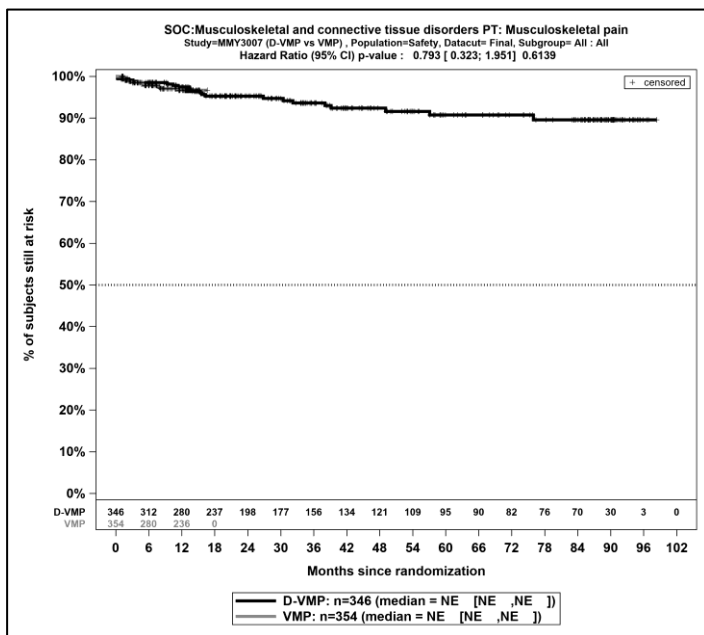
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Arthralgie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



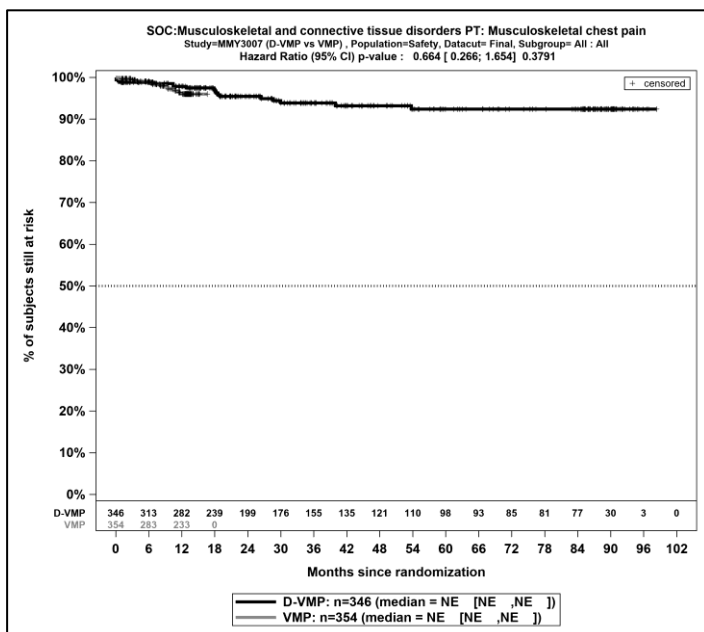
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Schmerz in einer Extremität*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



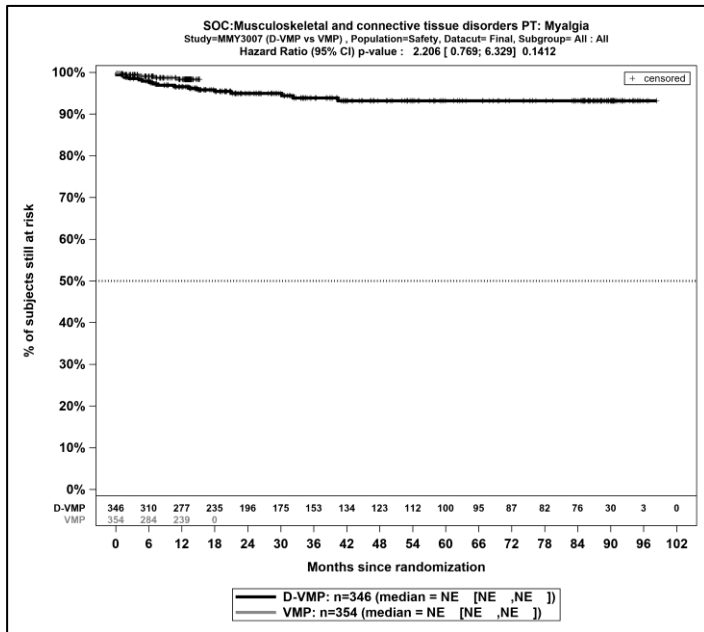
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Knochenschmerzen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



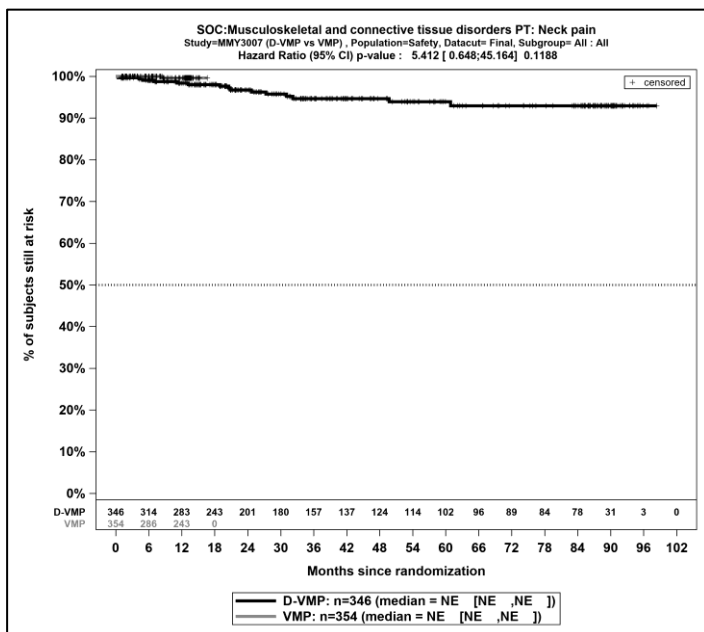
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



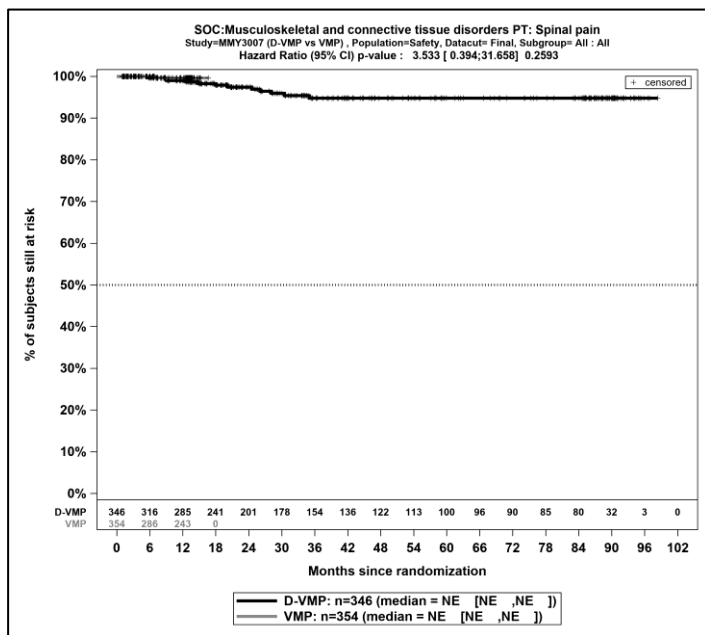
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



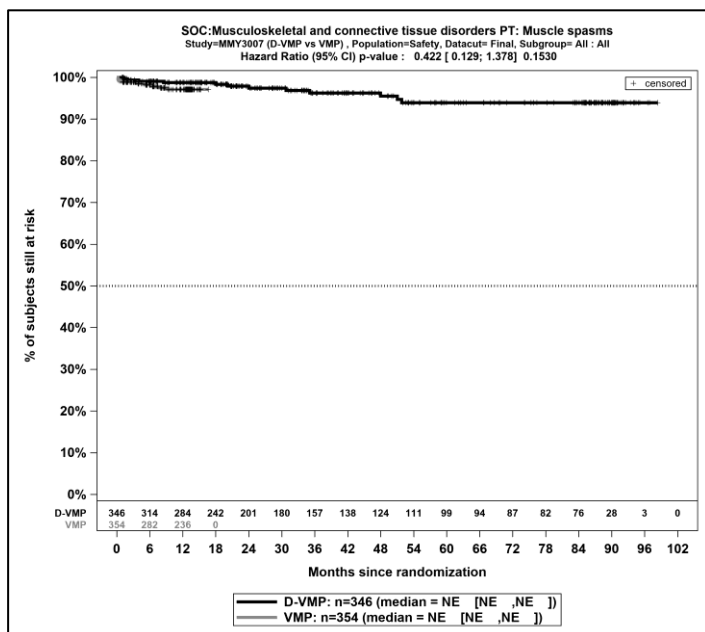
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Myalgie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



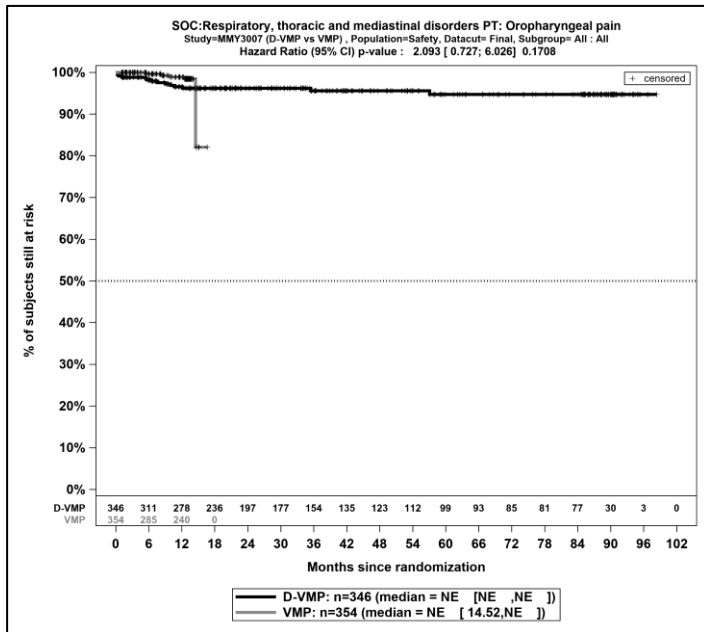
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Nackenschmerzen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



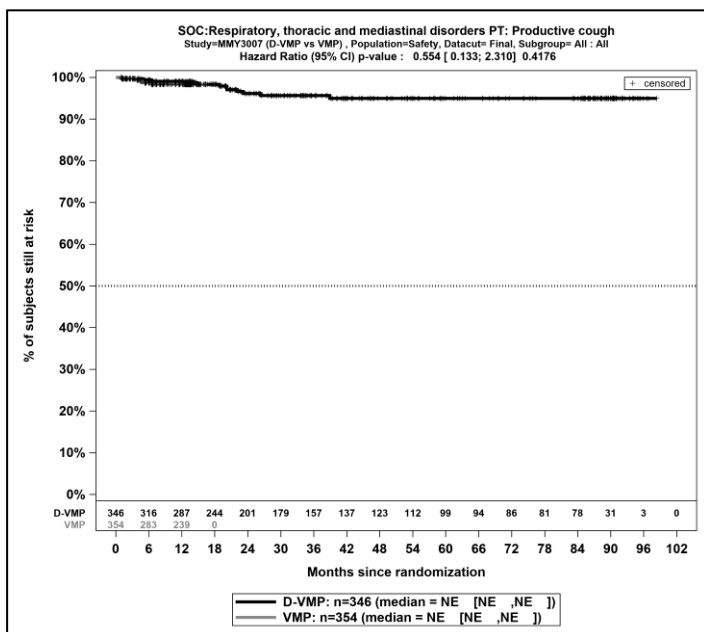
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Wirbelsäulenschmerz*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



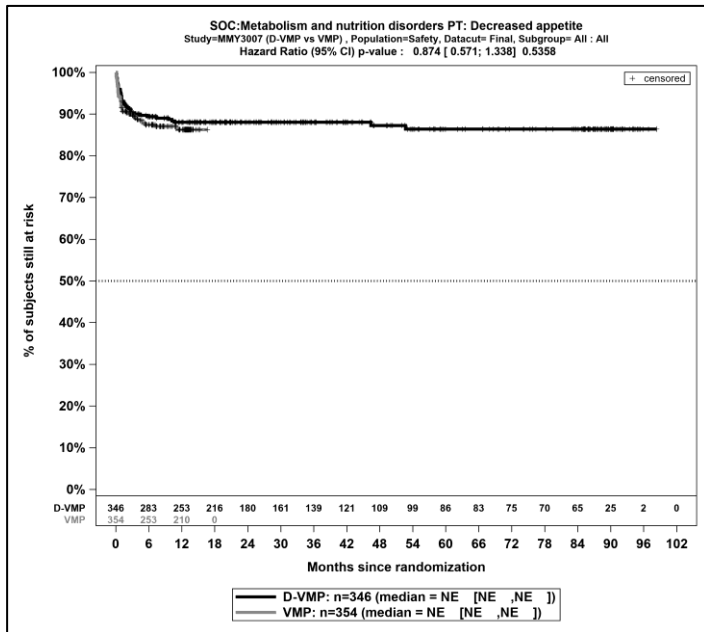
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Muskelspasmen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



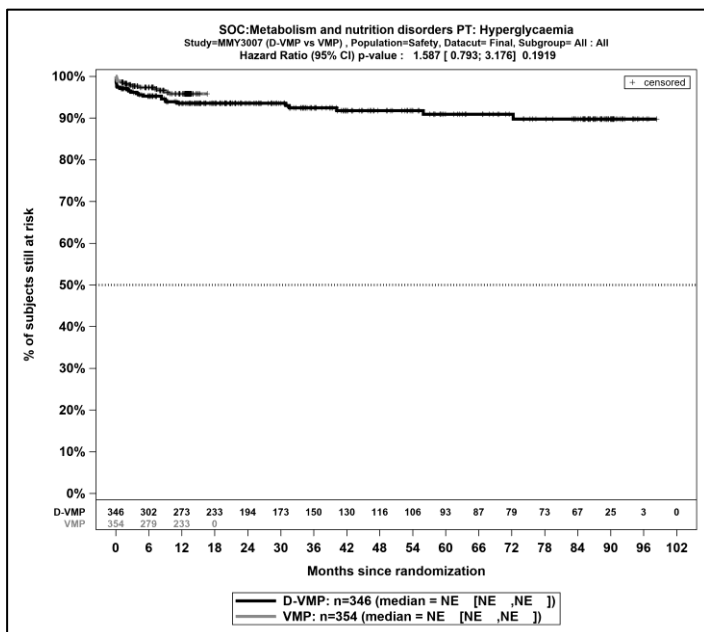
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Schmerzen im Oropharynx*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



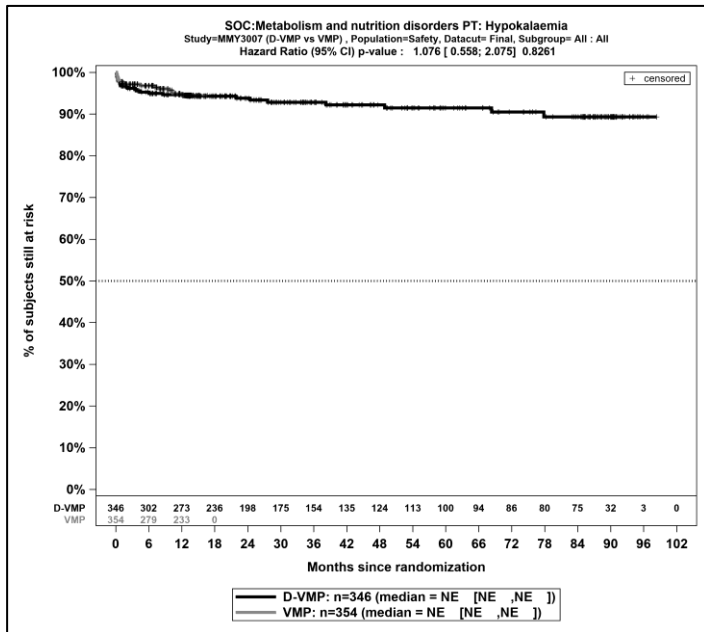
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Husten mit Auswurf*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



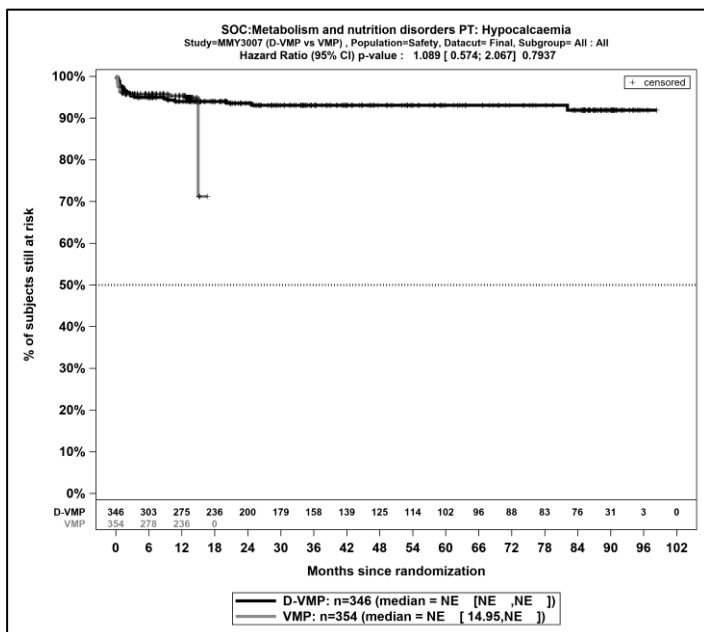
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Appetit vermindert*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



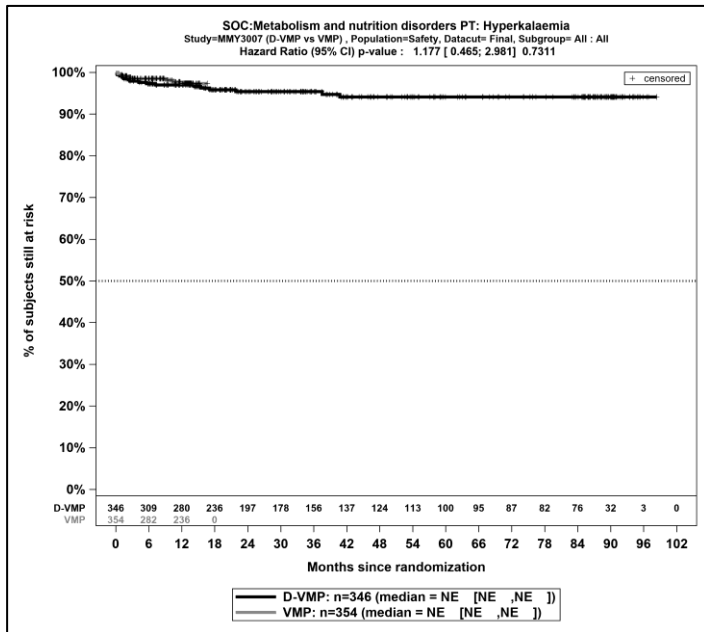
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hyperglykämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



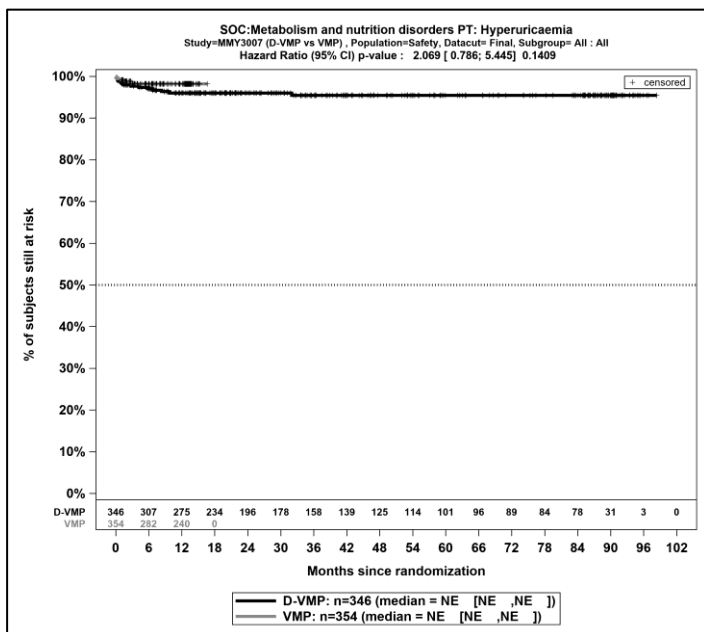
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hypokaliämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



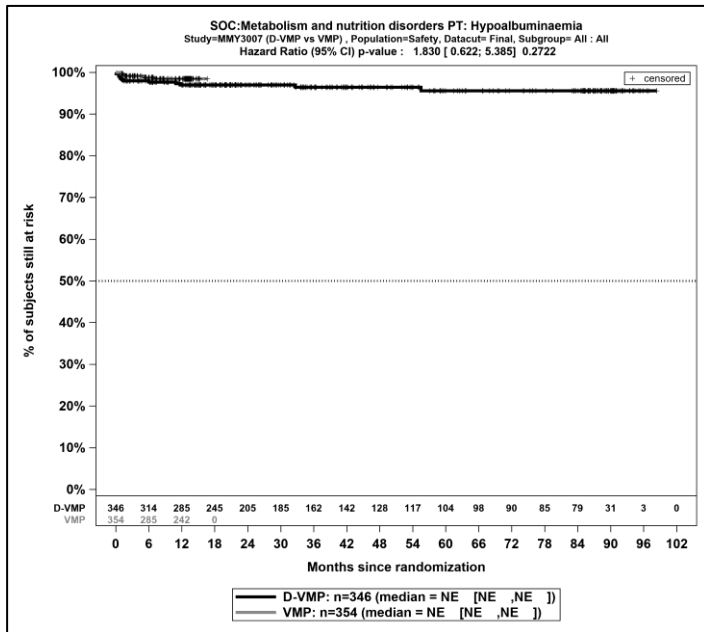
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hypokalzämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



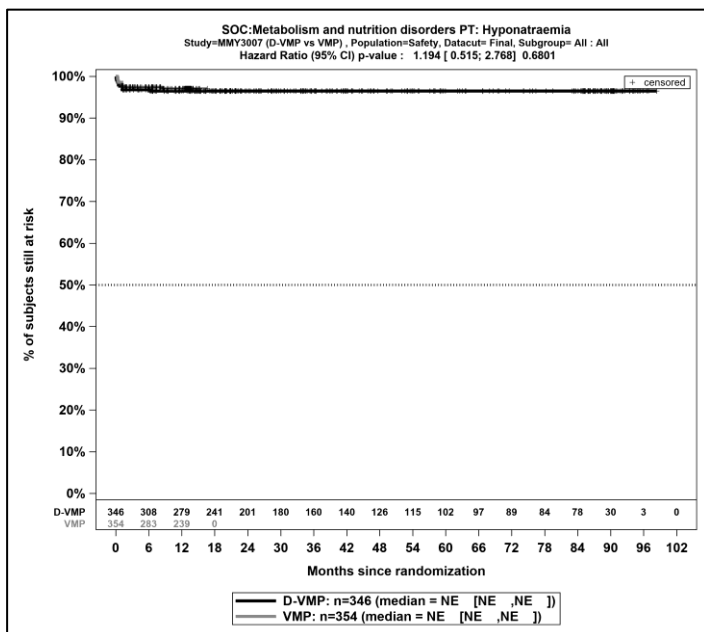
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hyperkaliämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



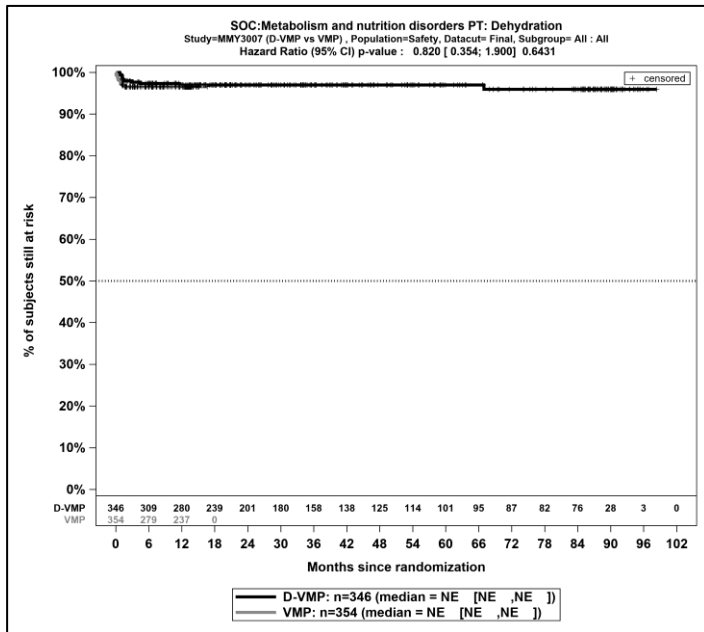
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hyperurikämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



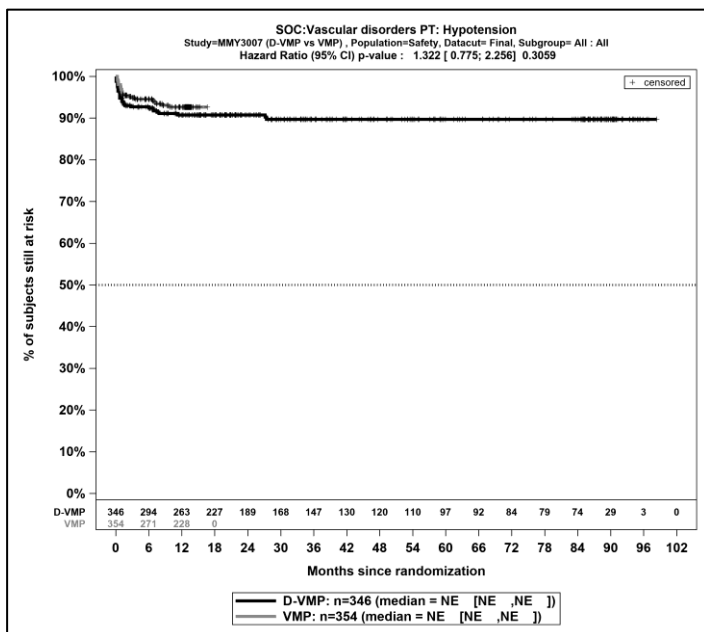
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hypoalbuminämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



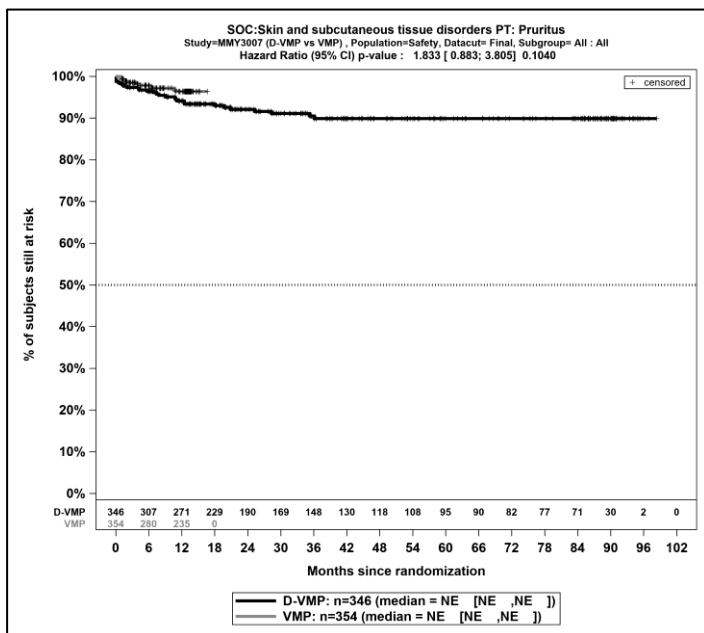
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hyponatriämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



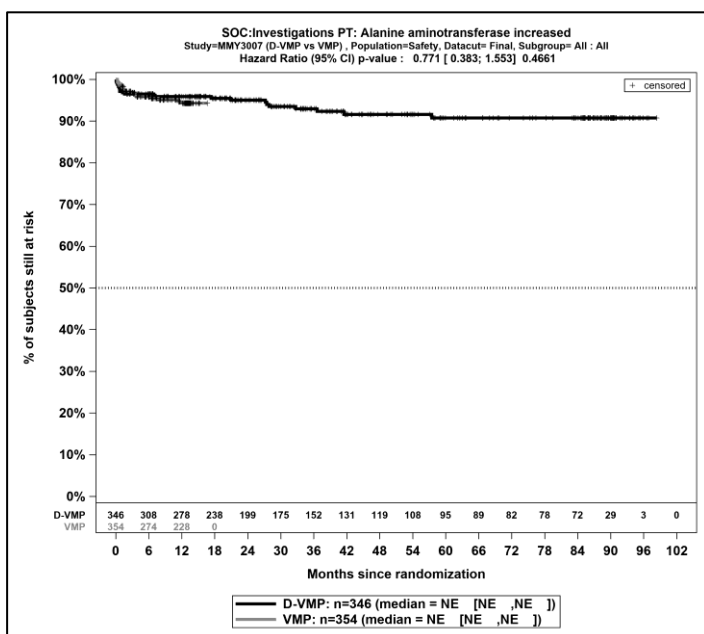
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Dehydration*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



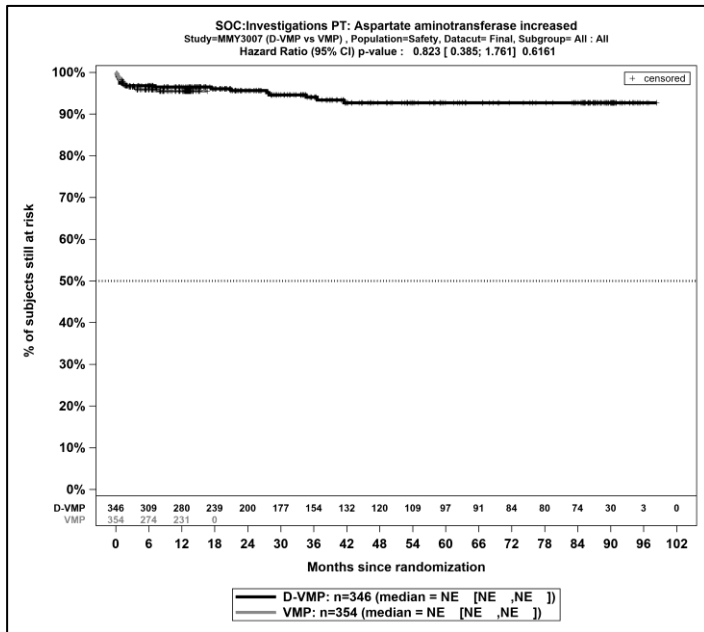
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Hypotonie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



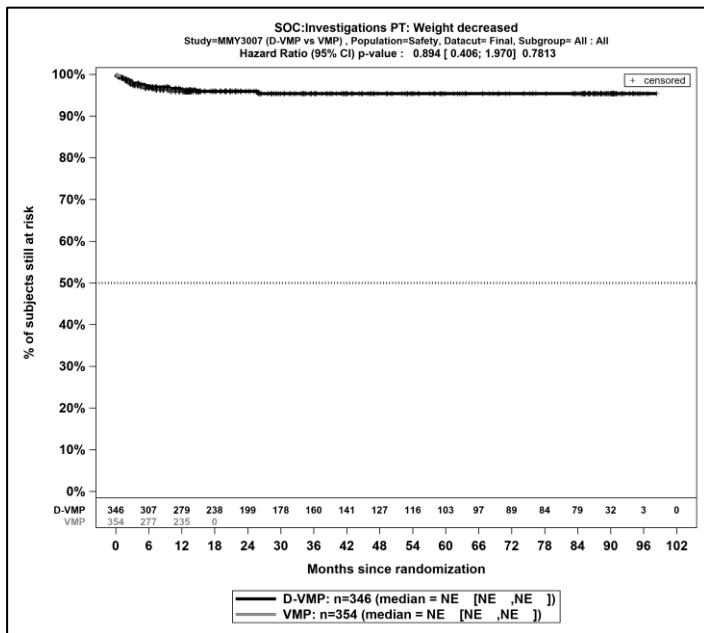
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Pruritus*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



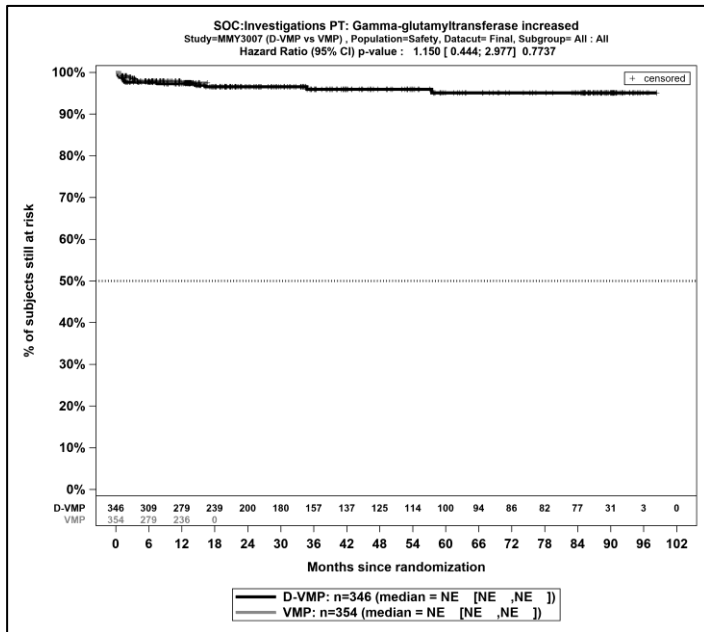
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Alaninaminotransferase erhöht*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



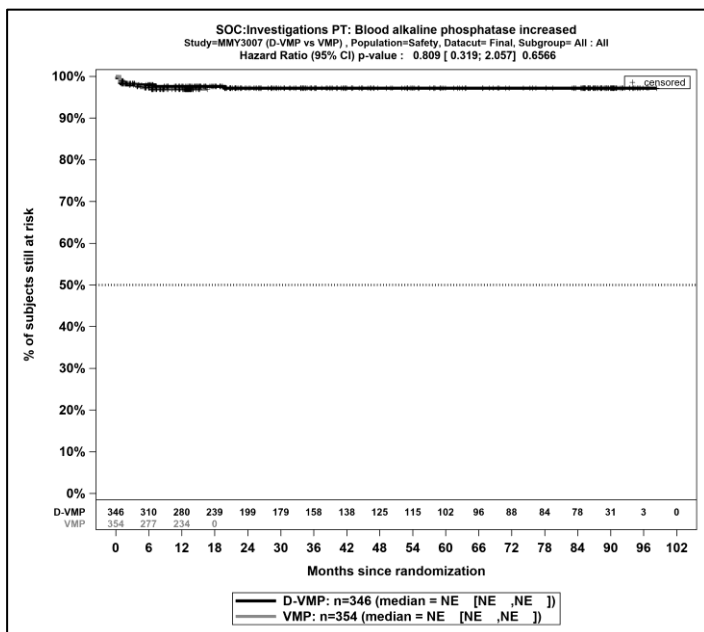
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Aspartataminotransferase erhöht*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



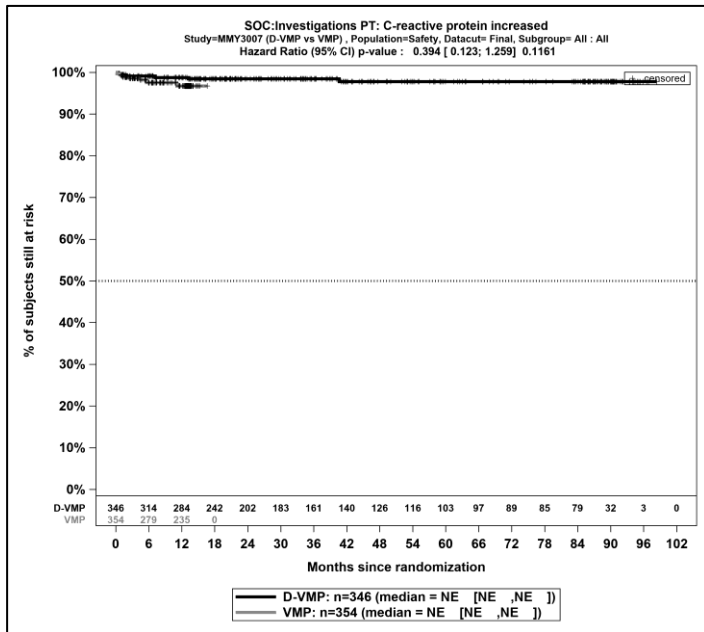
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Gewicht erniedrigt*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



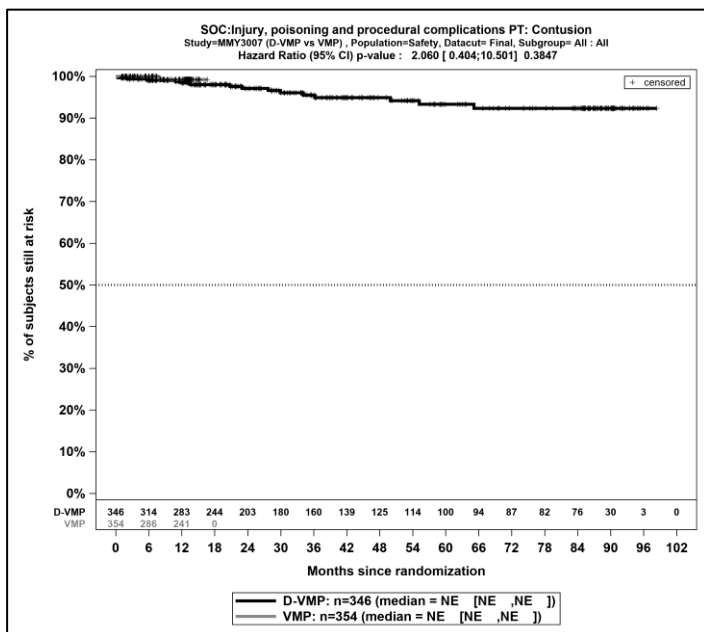
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



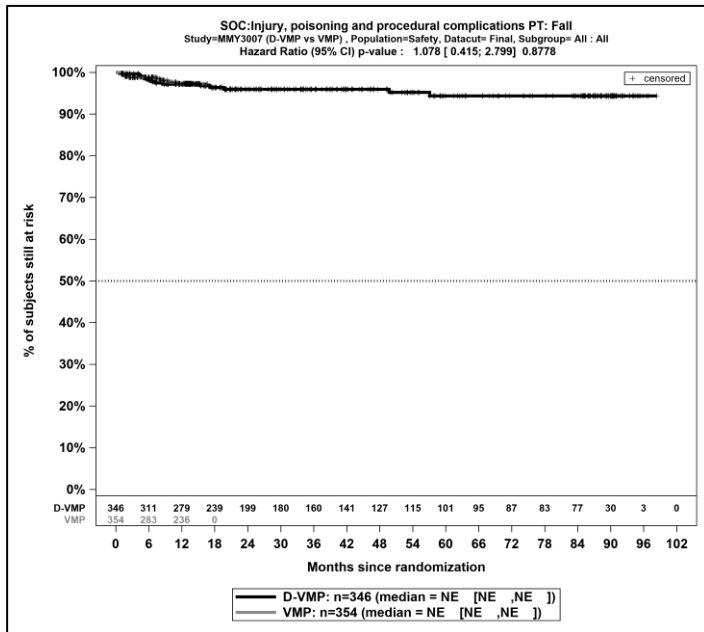
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



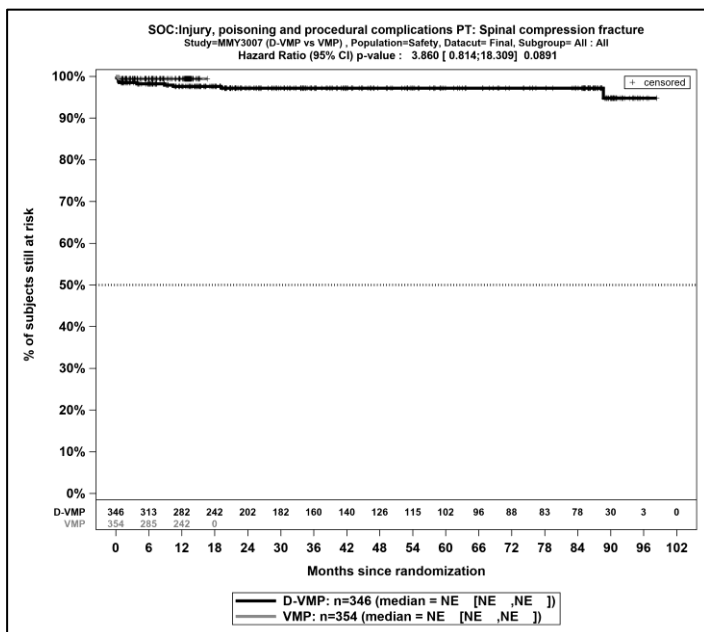
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT C-reaktives Protein erhöht*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



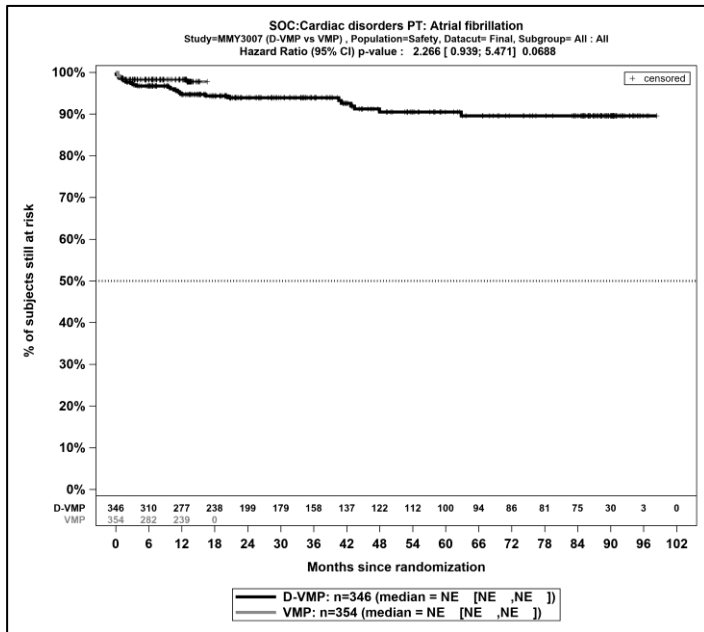
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Kontusion*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



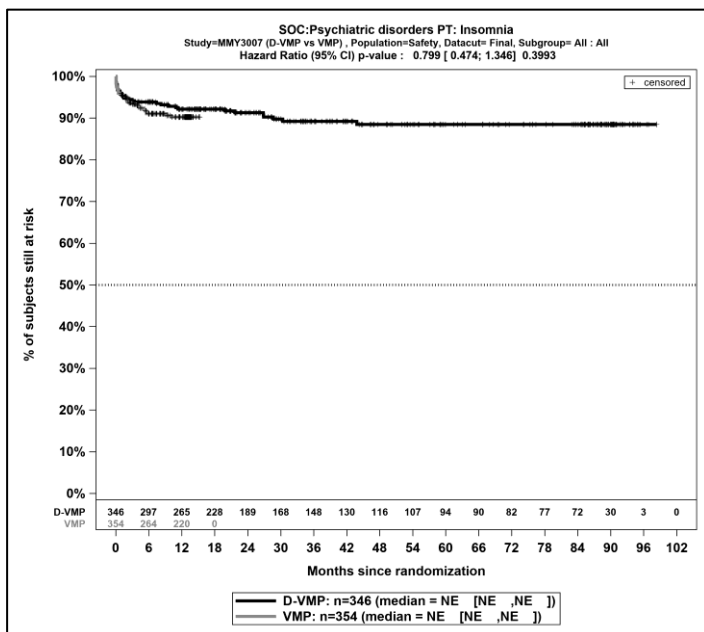
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Sturz*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



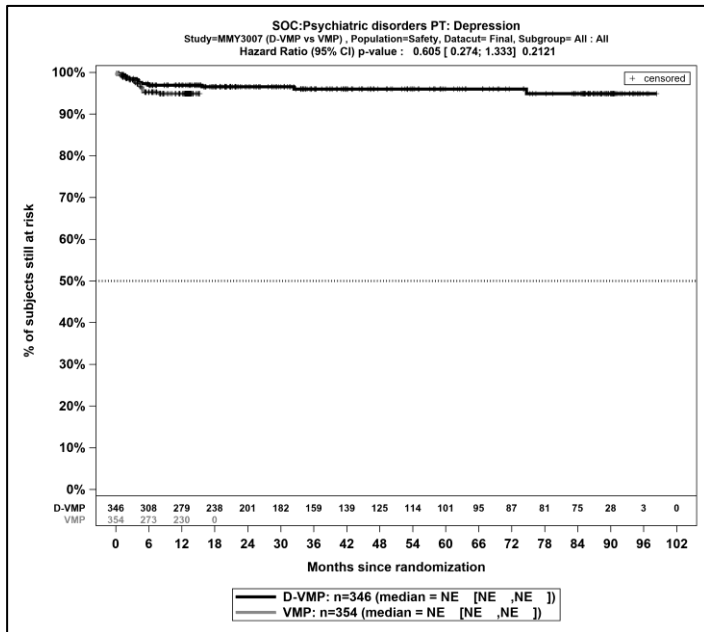
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Wirbelsäulenkompressionsfraktur*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



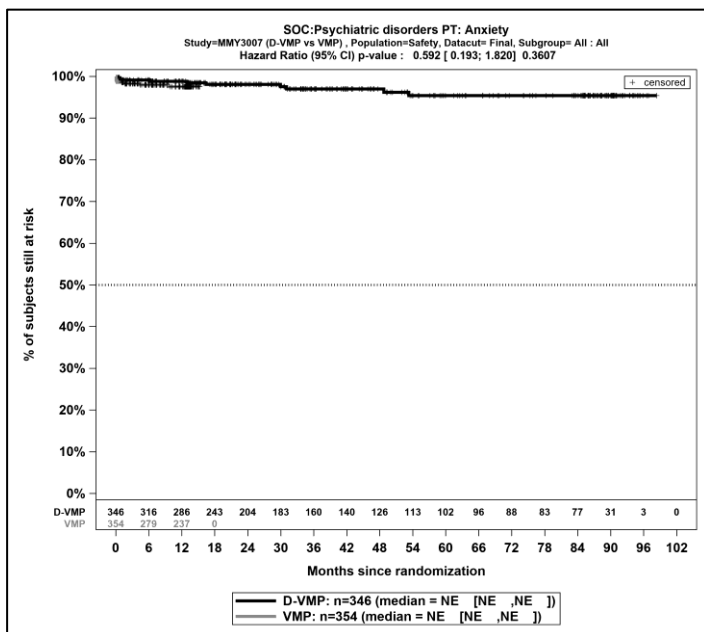
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Vorhofflimmern*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



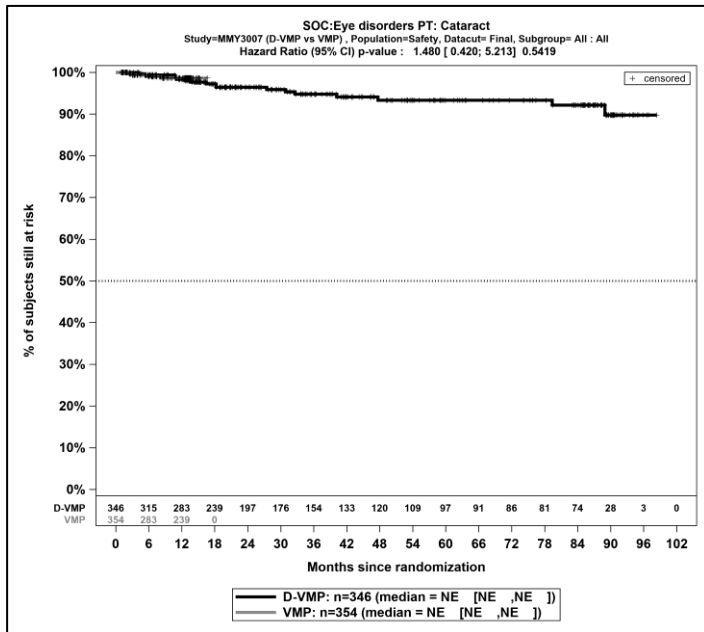
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Schlaflosigkeit*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



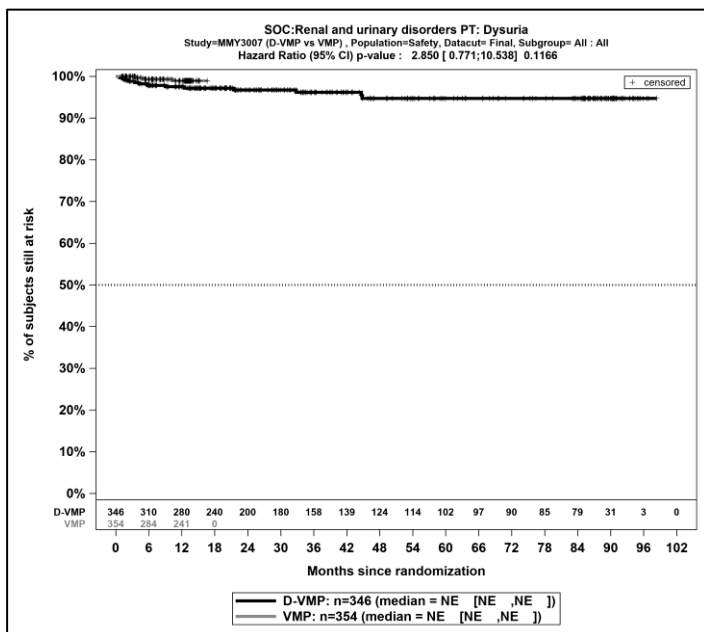
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Depression*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



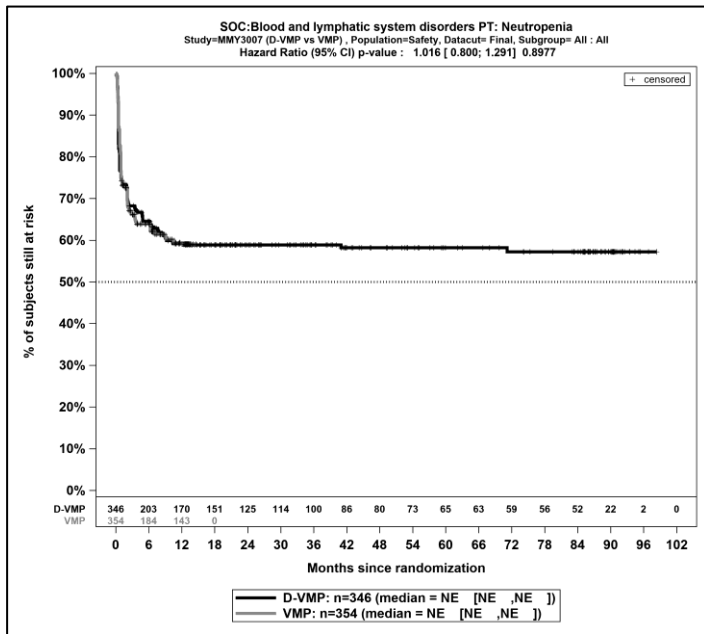
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Angst*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



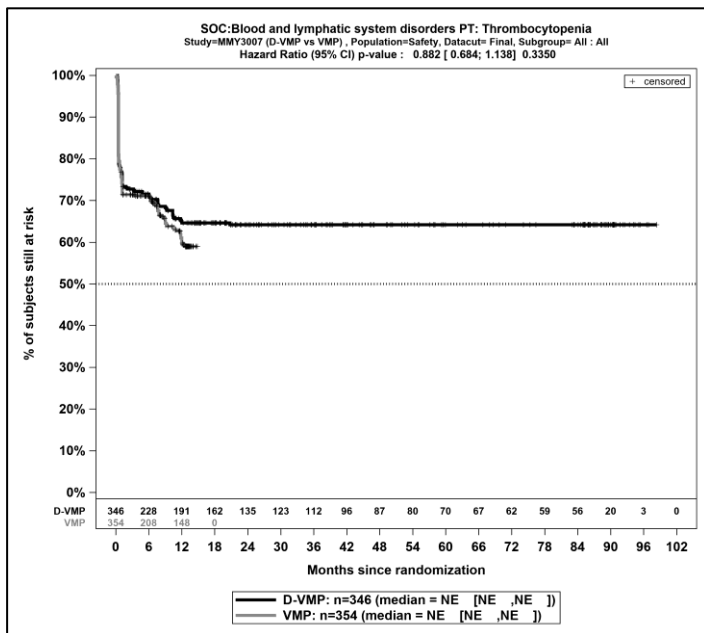
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Katarakt*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



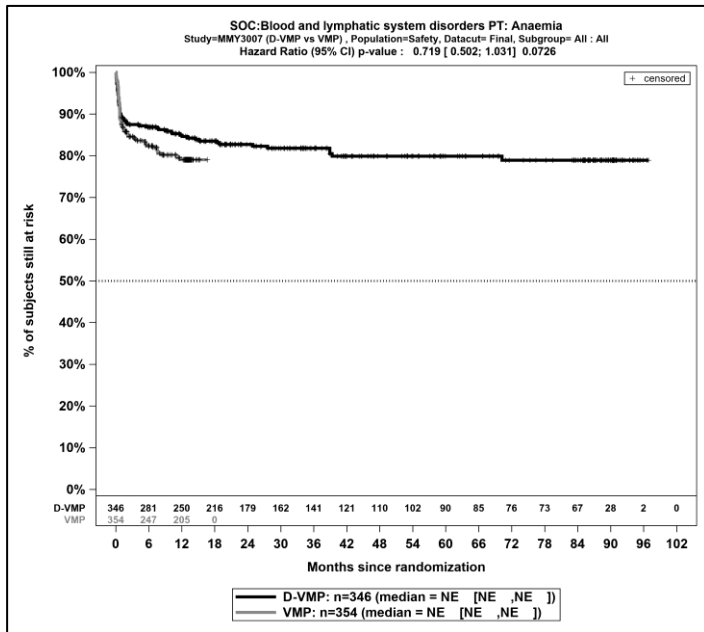
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - PT Dysurie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



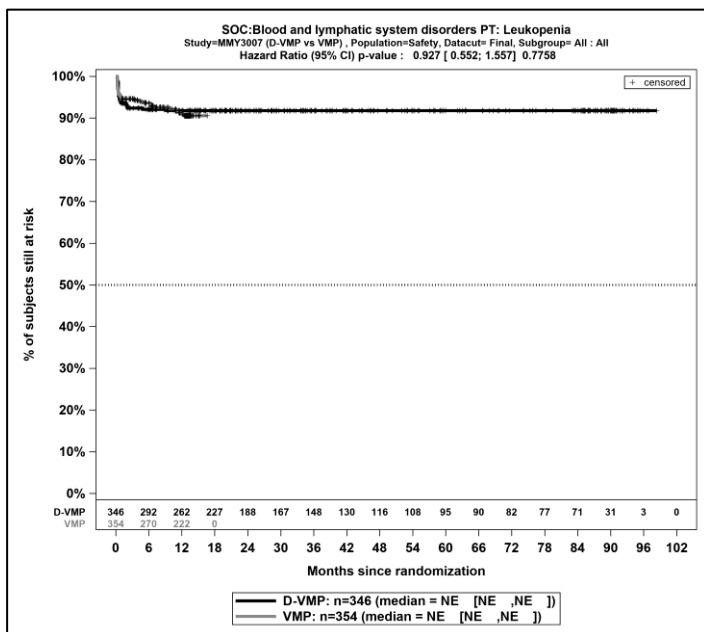
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - PT Neutropenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



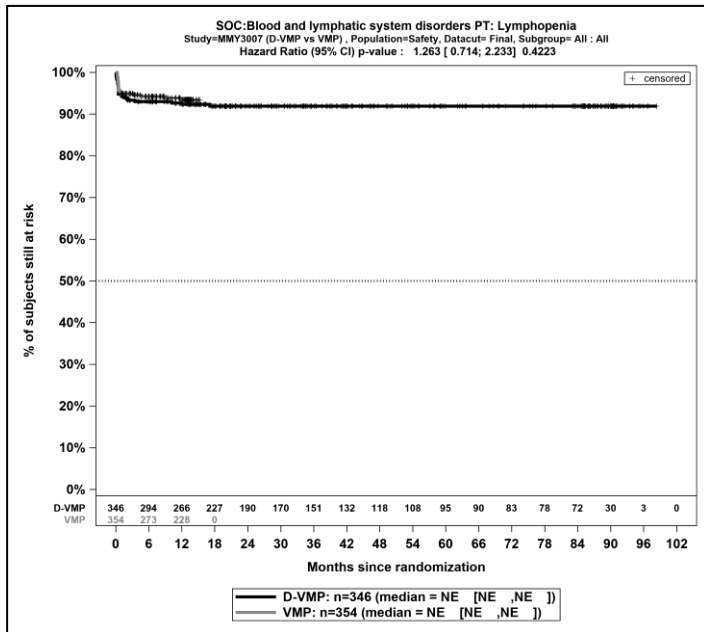
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - PT Thrombozytopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



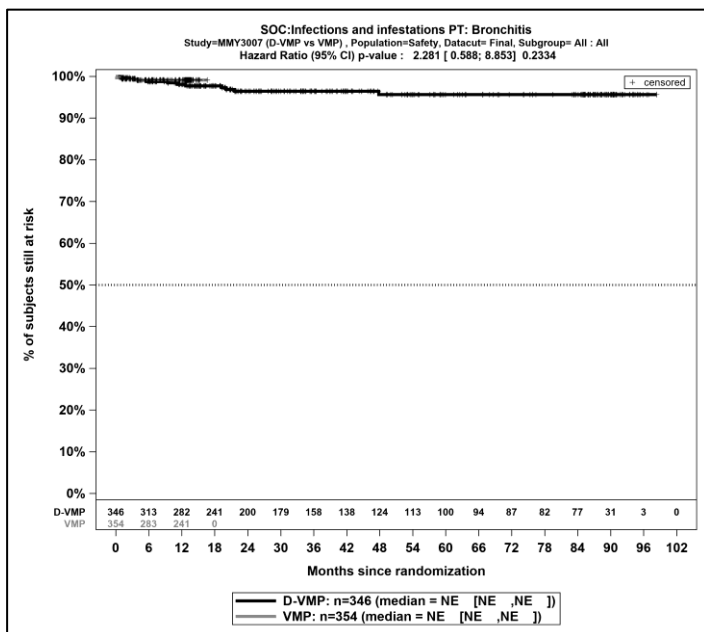
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - PT Anämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



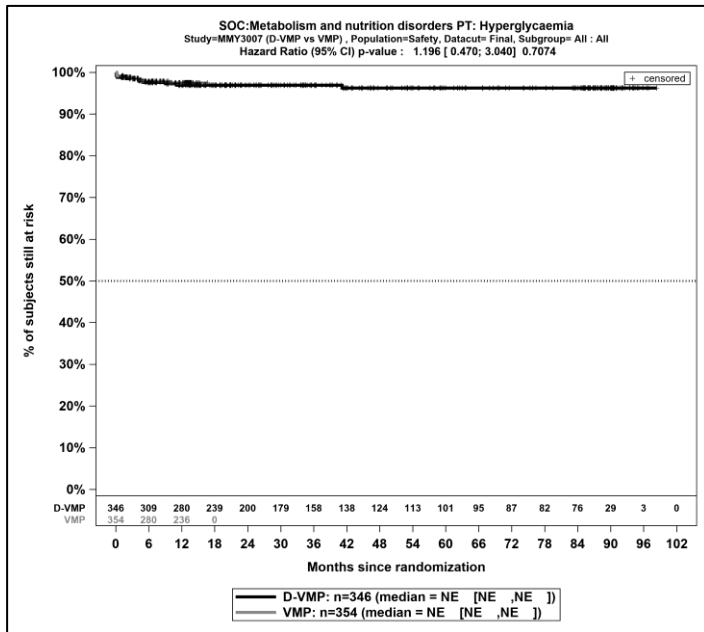
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - PT Leukopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



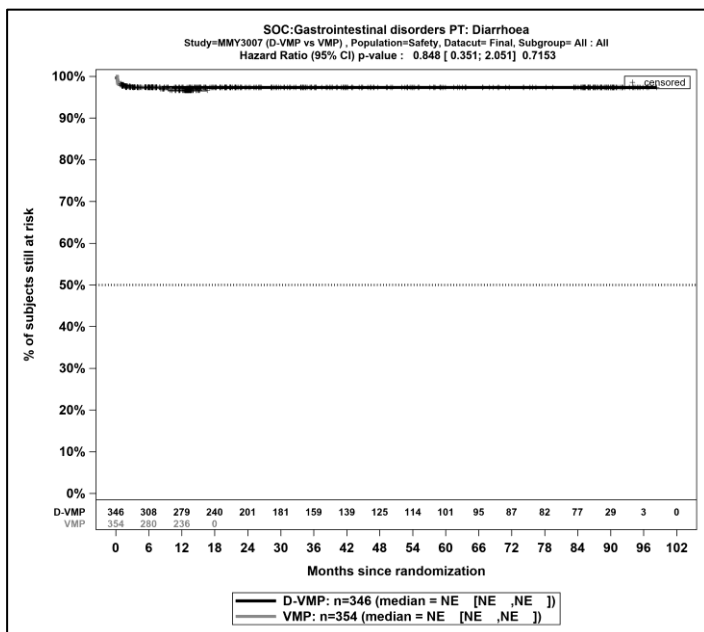
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - PT Lymphopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



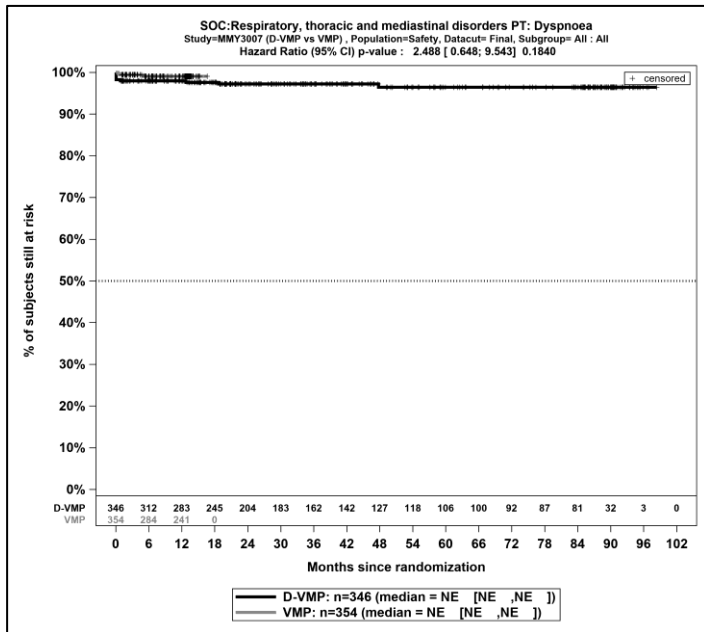
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - PT Bronchitis*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



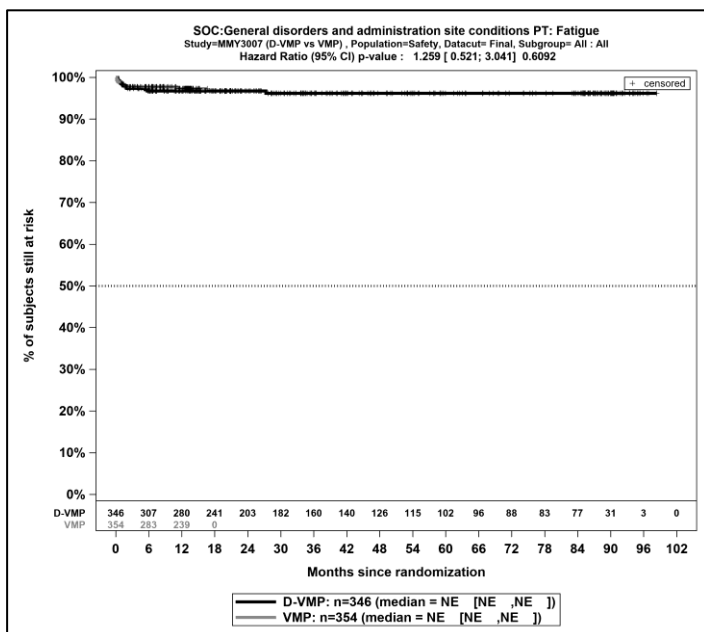
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - PT Hyperglykämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



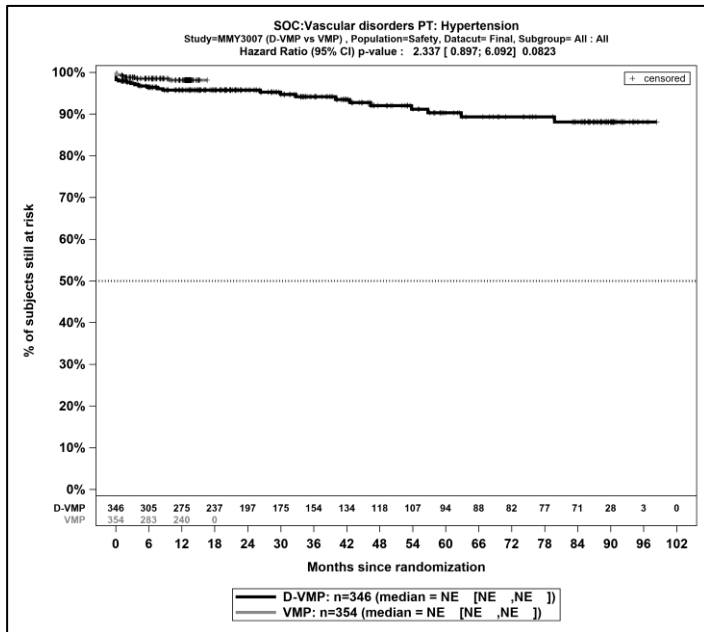
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - PT Diarrhö*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



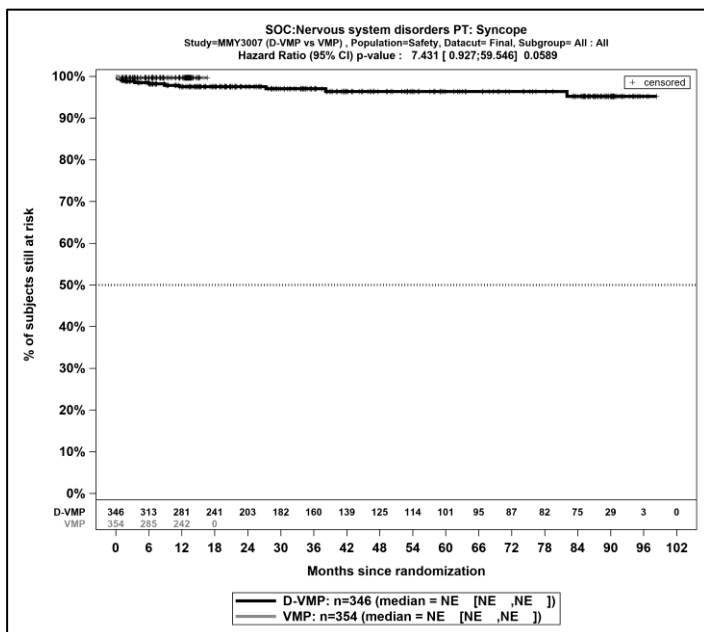
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - PT Dyspnoe*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



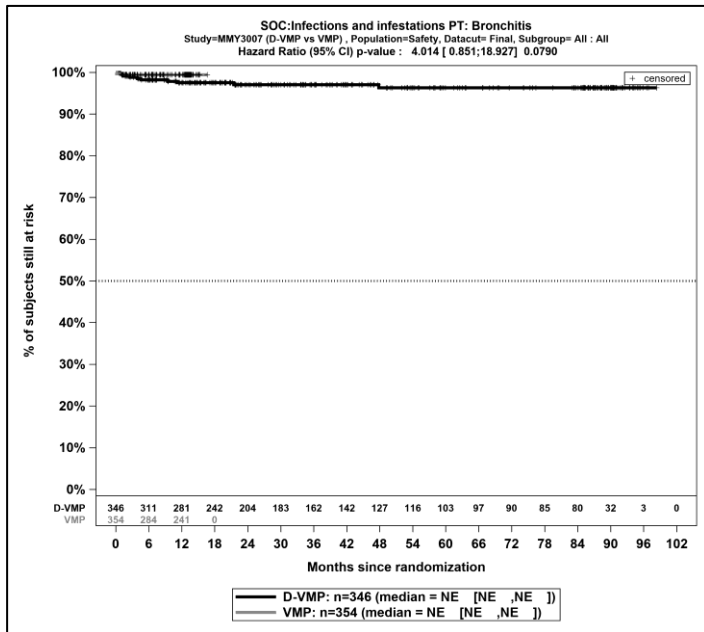
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - PT Ermüdung*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



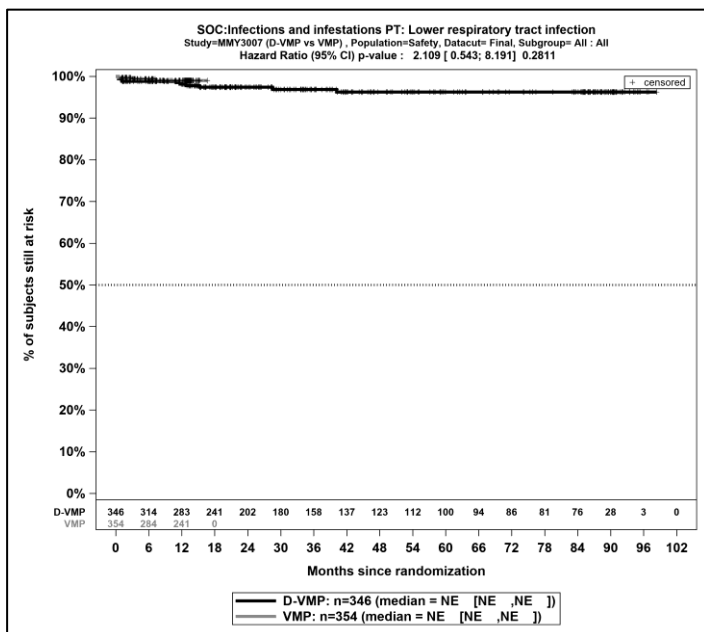
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - PT Hypertonie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



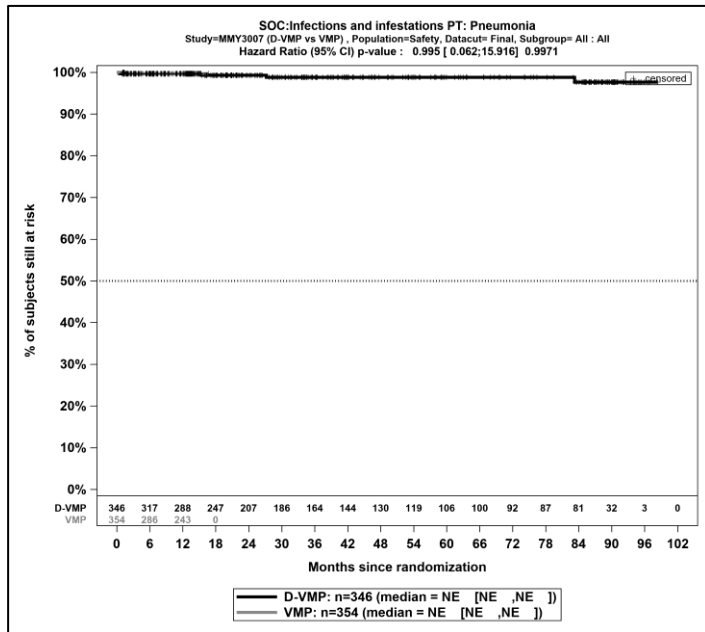
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥ 3) - PT Synkope*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



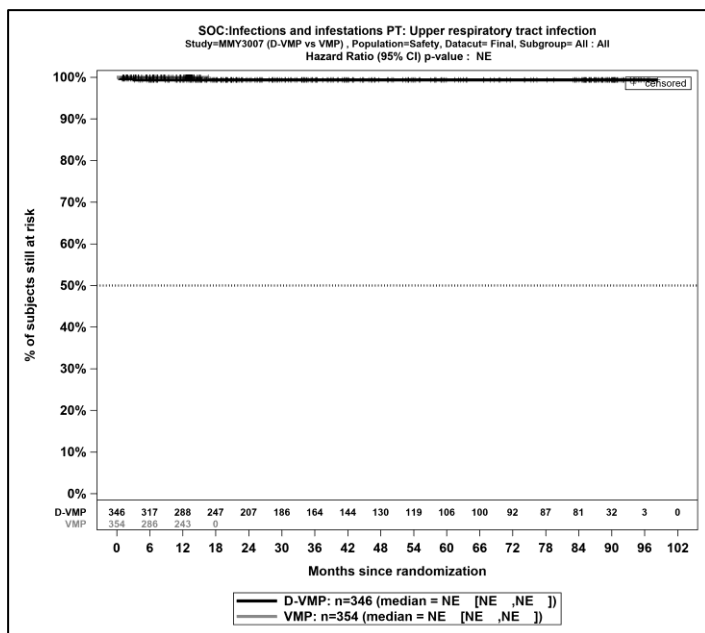
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Bronchitis*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



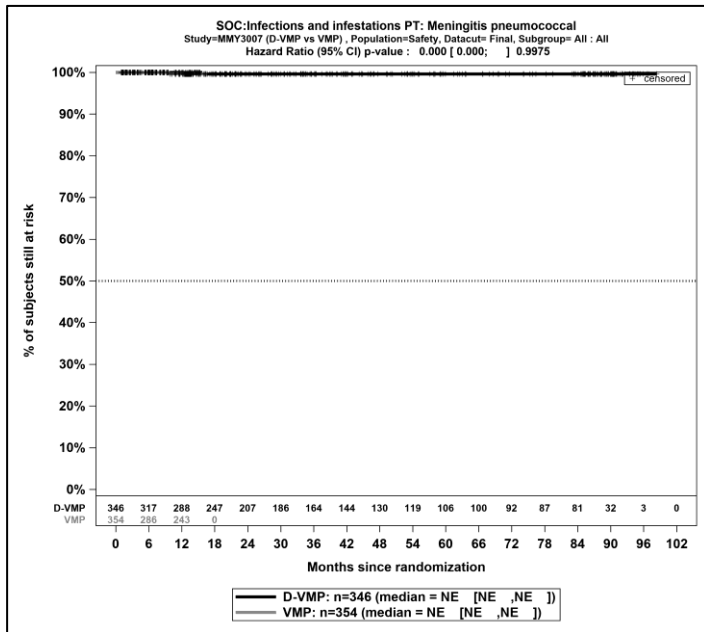
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - PT Infektion der unteren Atemwege*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



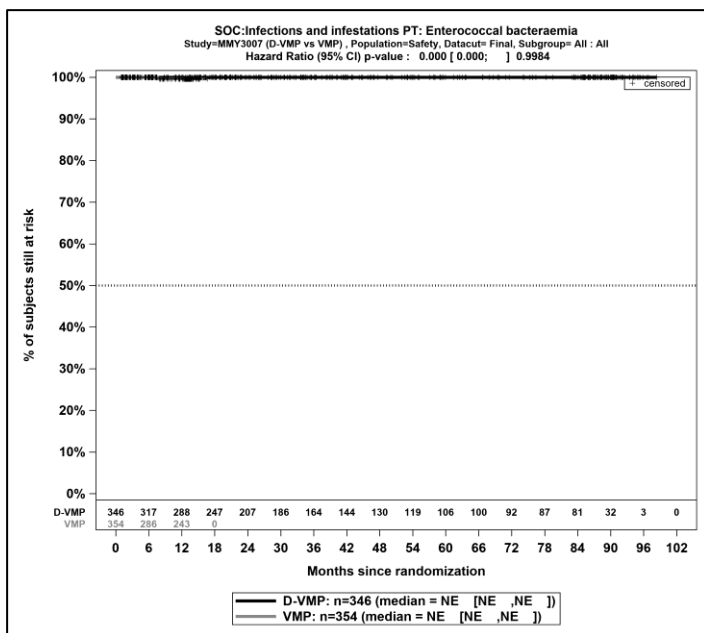
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - PT *Pneumonie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



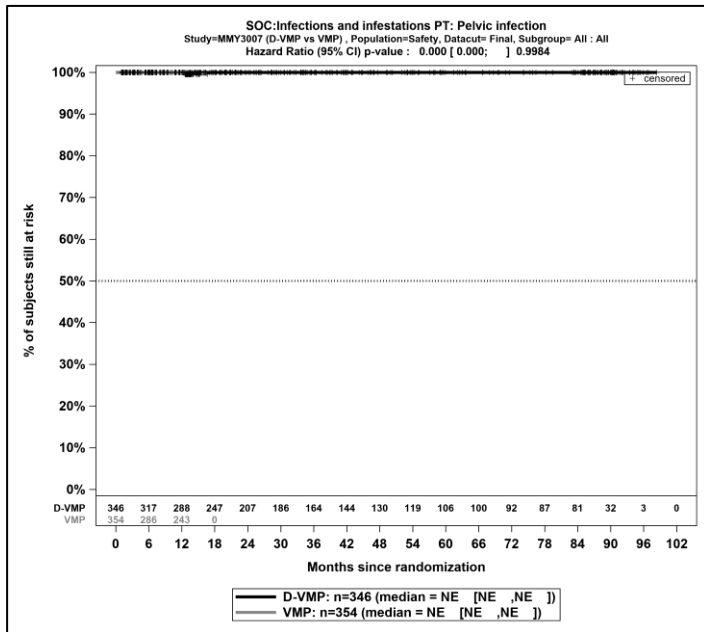
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - PT *Infektion der oberen Atemwege*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



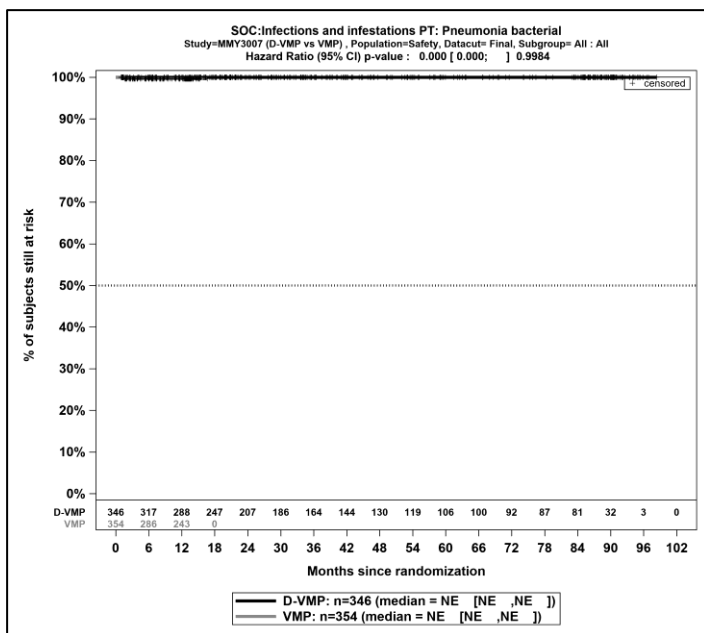
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - PT Meningitis durch Pneumokokken, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



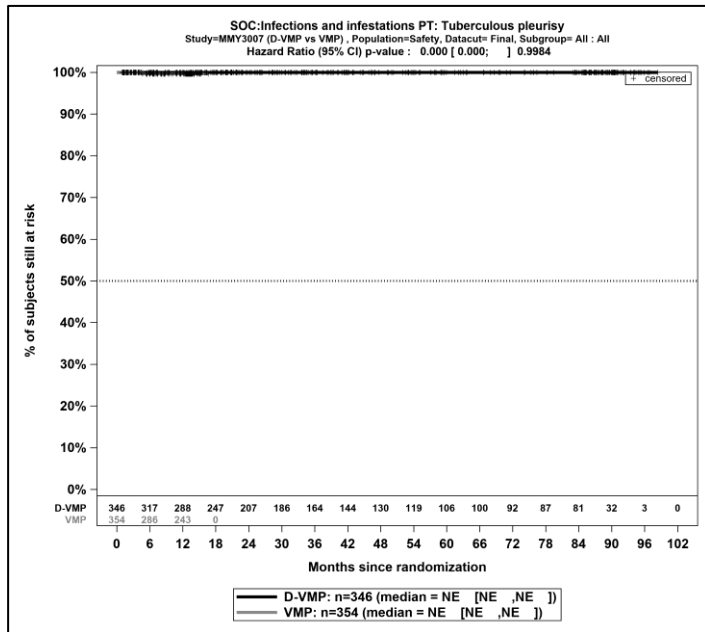
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - PT Enterokokken-Bakteriämie, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



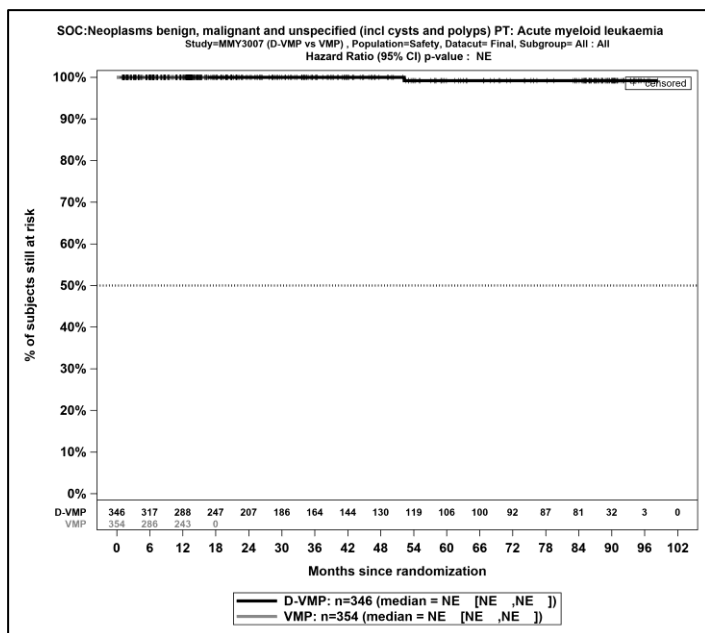
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - PT *Beckeninfektion*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



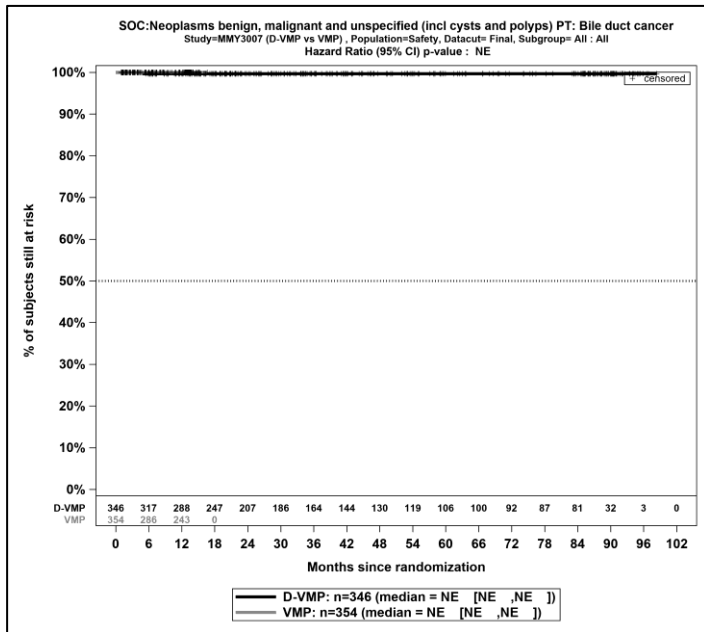
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - PT *Pneumonie durch Bakterien*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



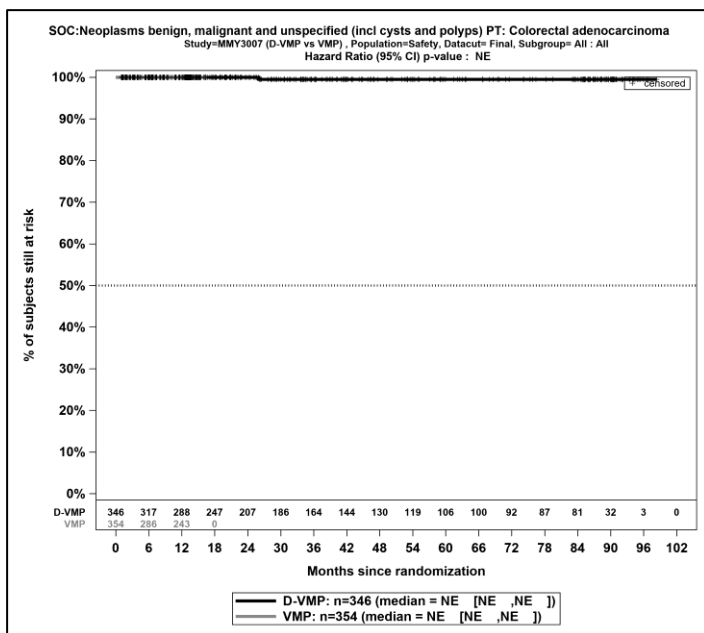
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - PT Tuberkulöse Pleuritis, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



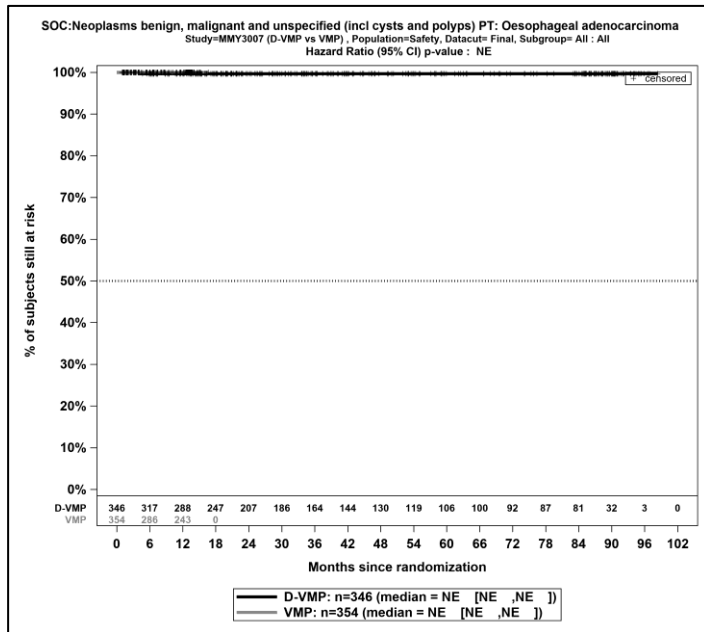
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - PT Akute myeloische Leukämie, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



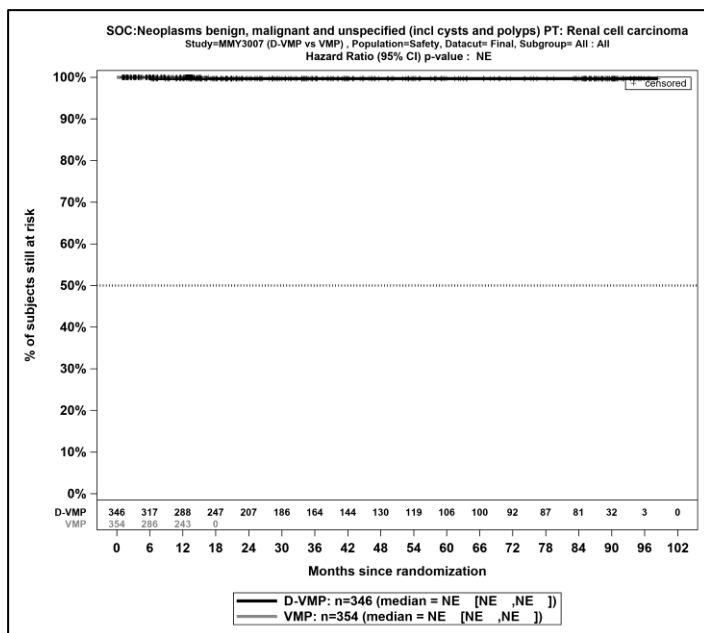
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - PT Gallengangkarzinom, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



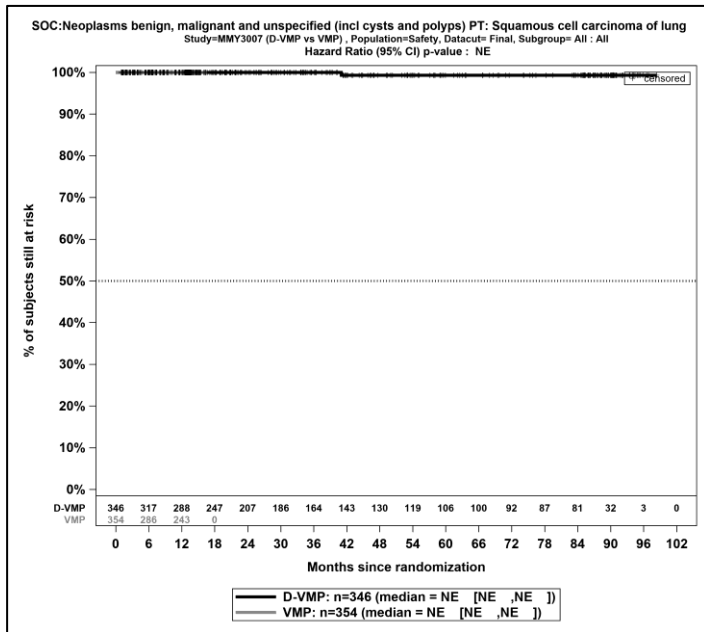
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - PT Kolorektales Adenokarzinom, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



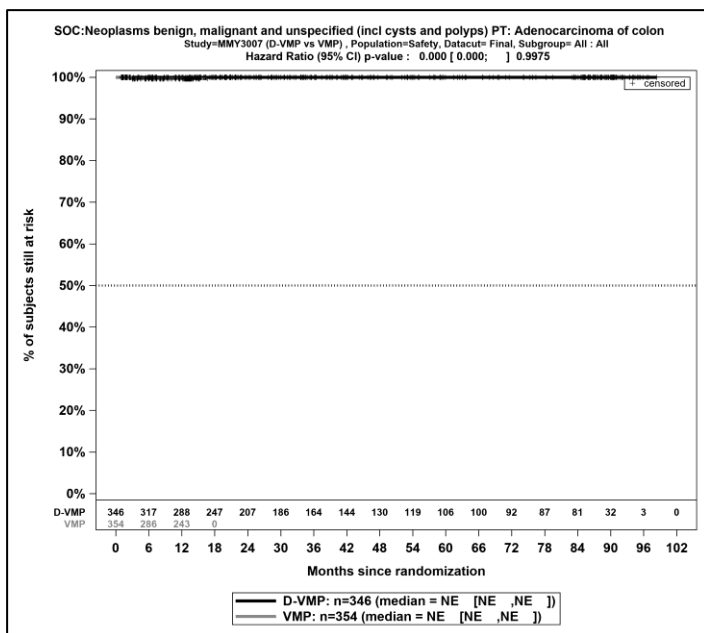
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - PT Adenokarzinom der Speiseröhre, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



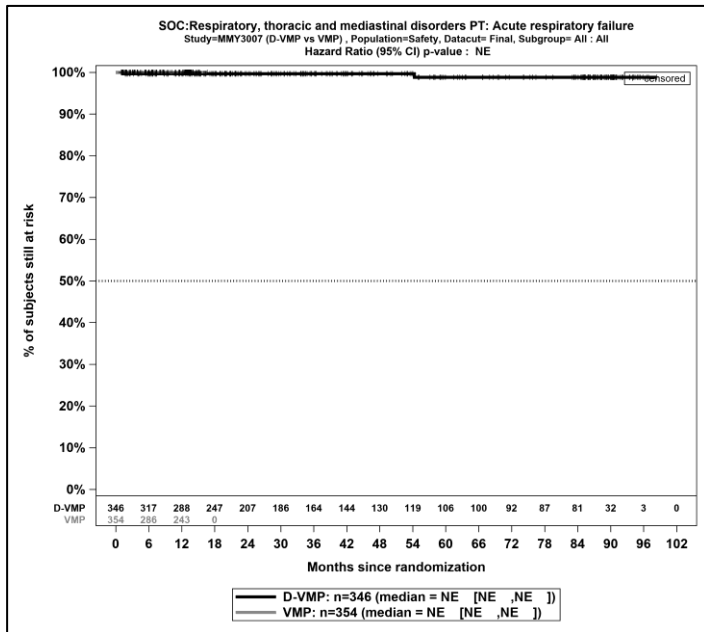
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - PT Nierenzellkarzinom, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



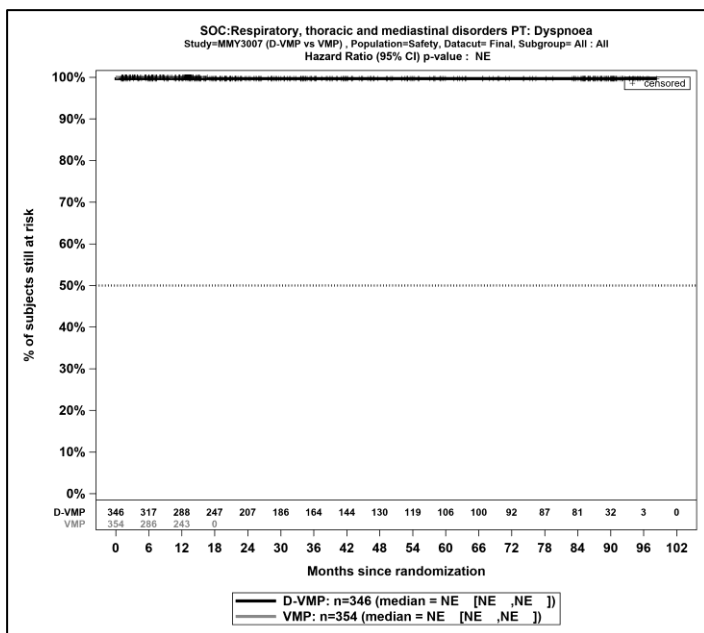
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - PT Plattenepithelkarzinom der Lunge, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



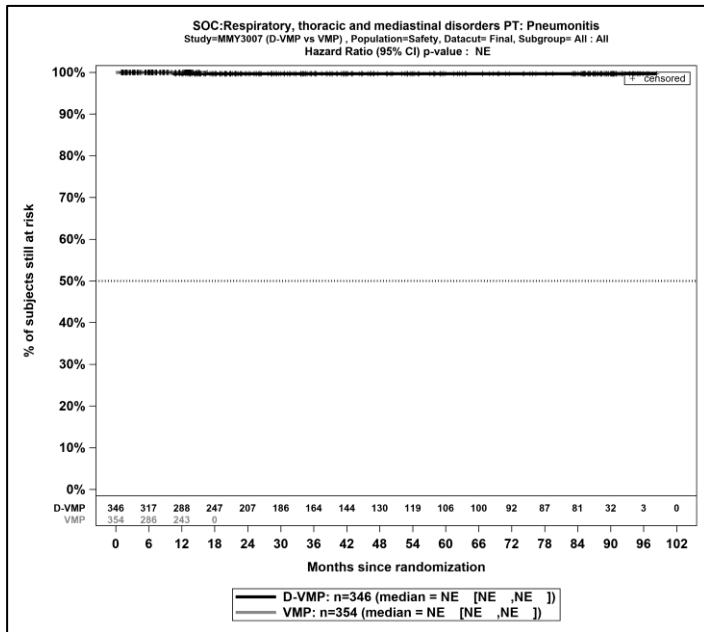
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - PT Adenokarzinom des Kolons, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



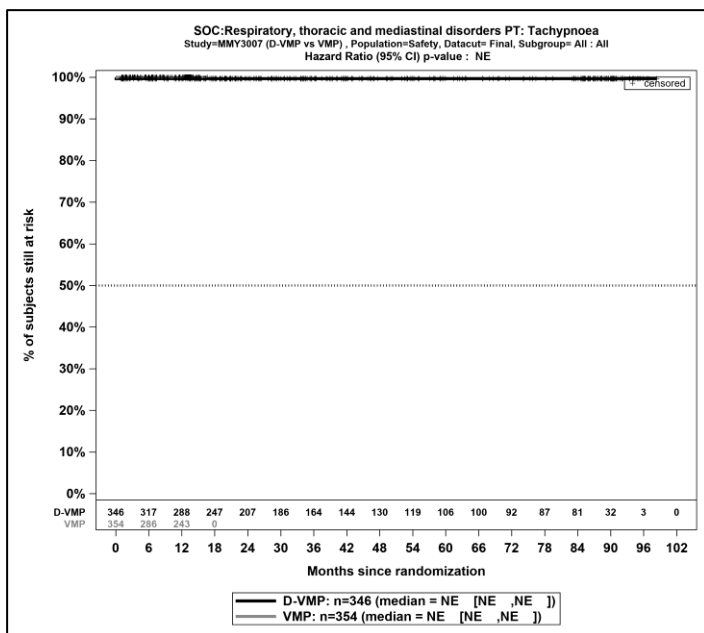
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - PT *Akute respiratorische Insuffizienz*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



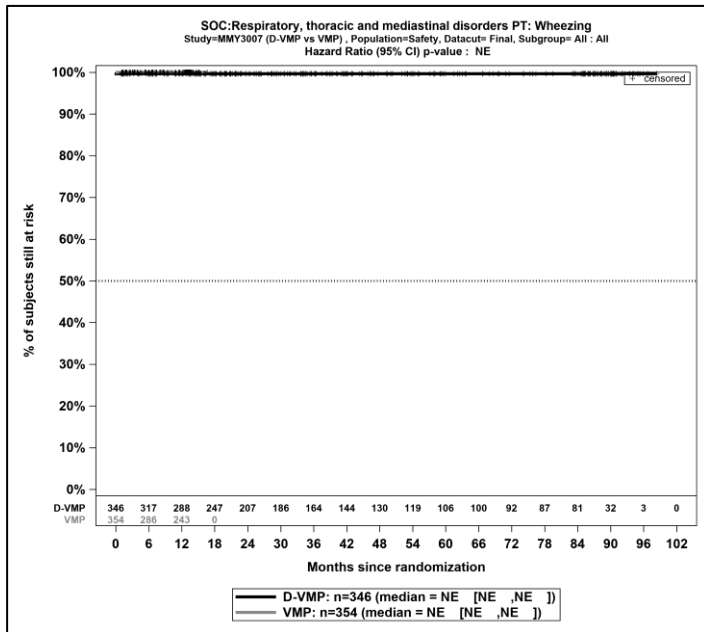
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - PT *Dyspnoe*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



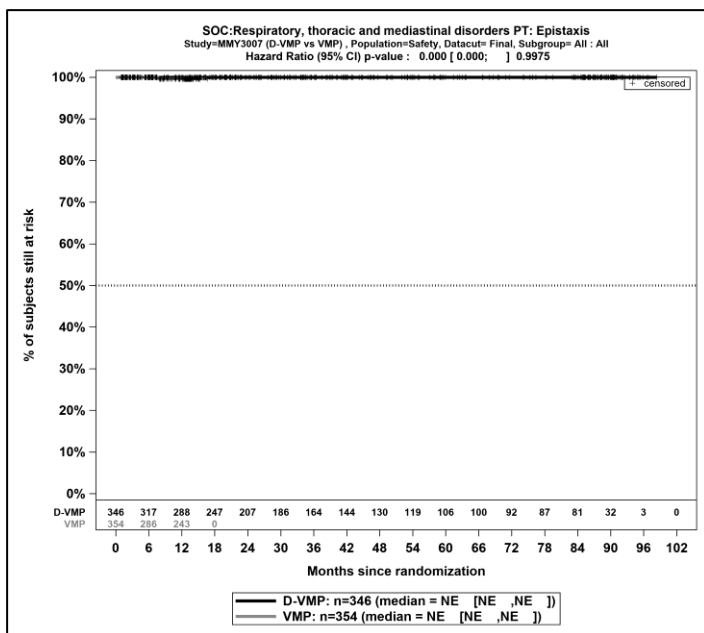
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - PT *Pneumonitis*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



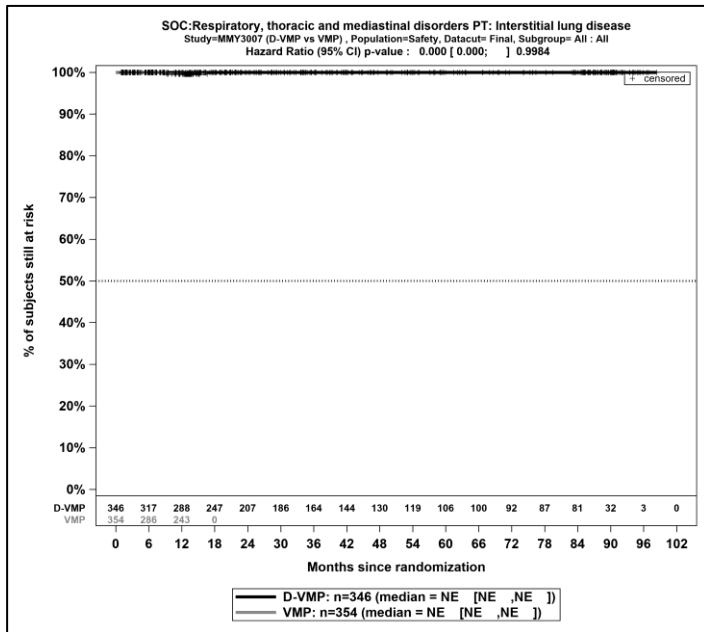
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - PT *Tachypnoea*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



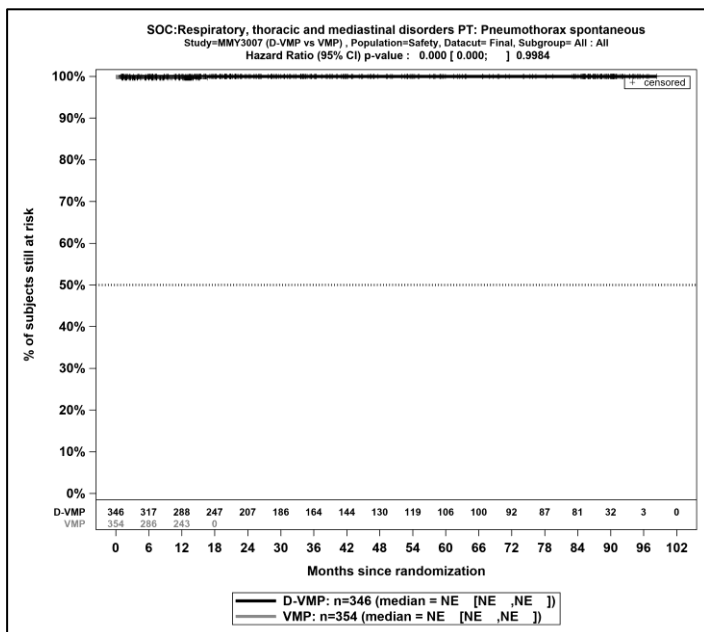
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - PT *Giemen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



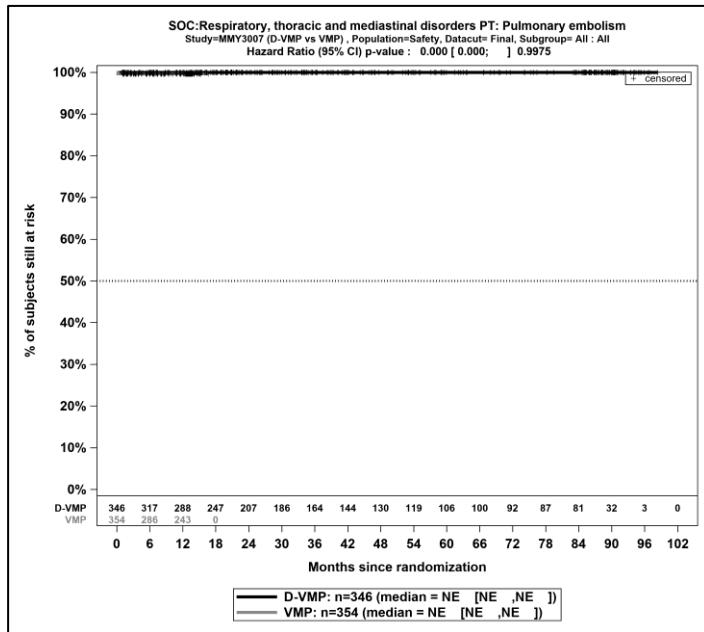
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - PT *Epistaxis*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



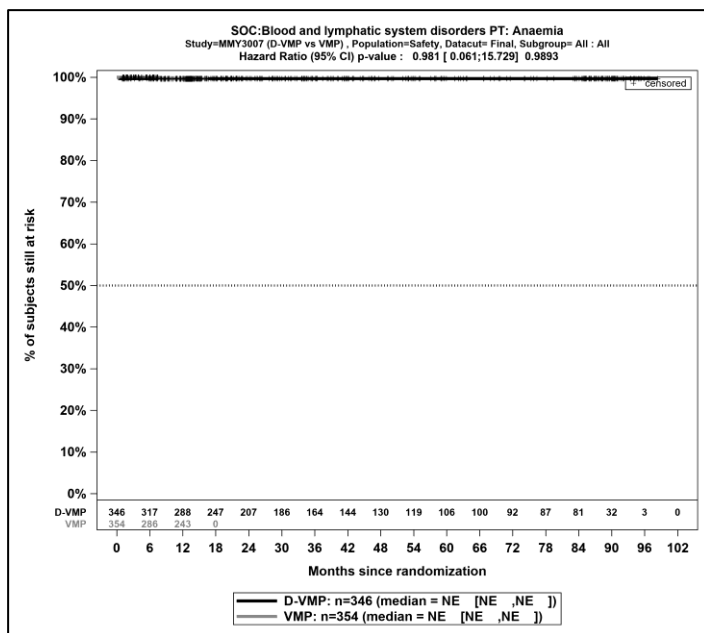
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - PT *Interstitielle Lungenerkrankung*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



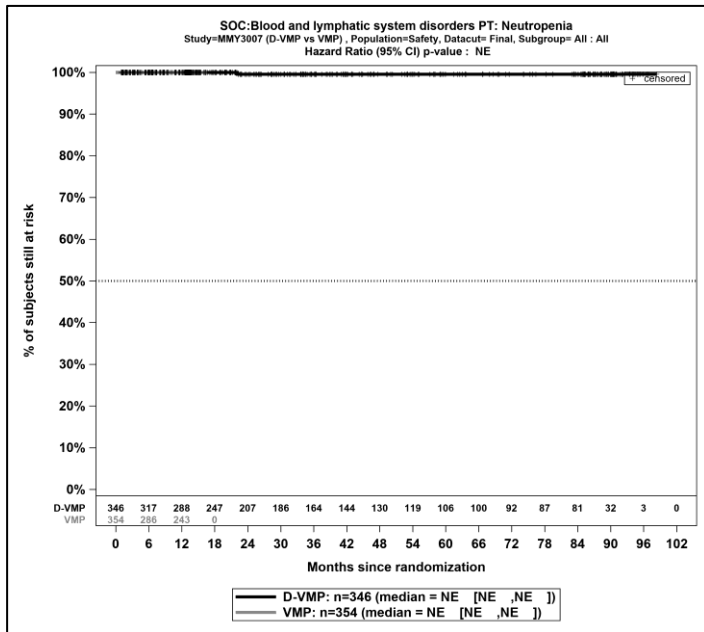
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - PT *Pneumothorax spontan*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



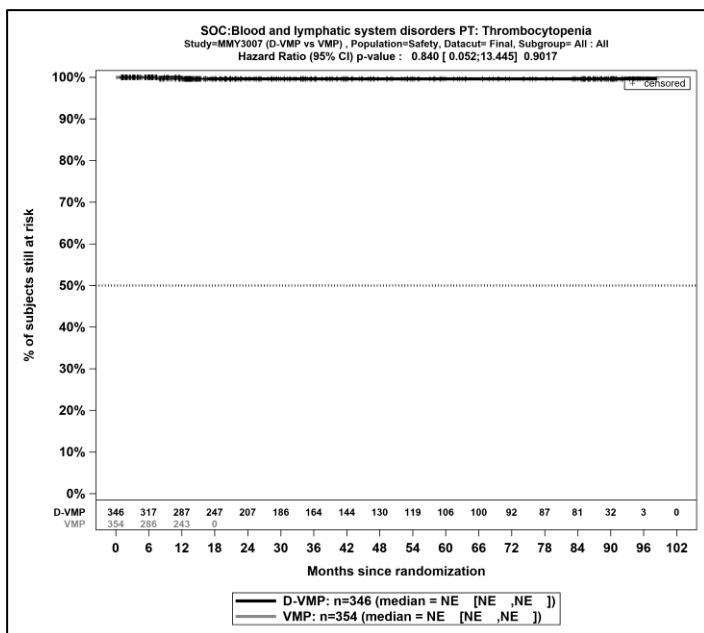
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - PT *Lungenembolie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



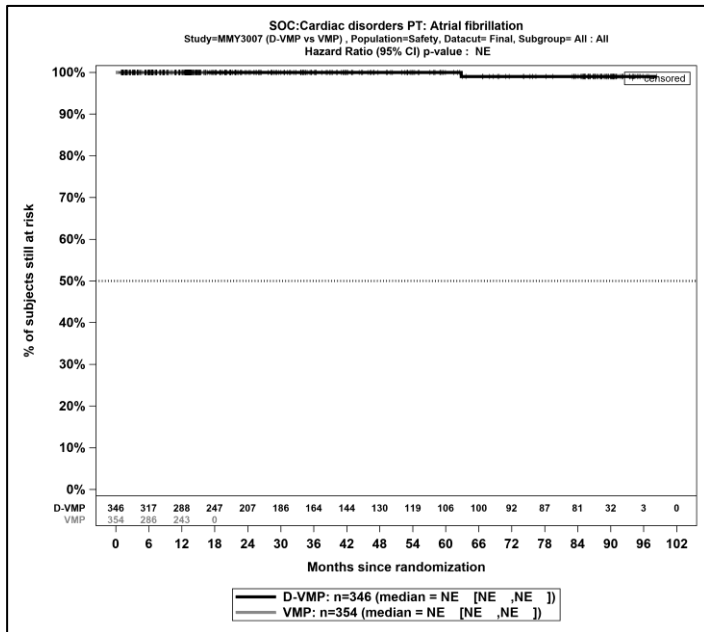
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - PT *Anämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



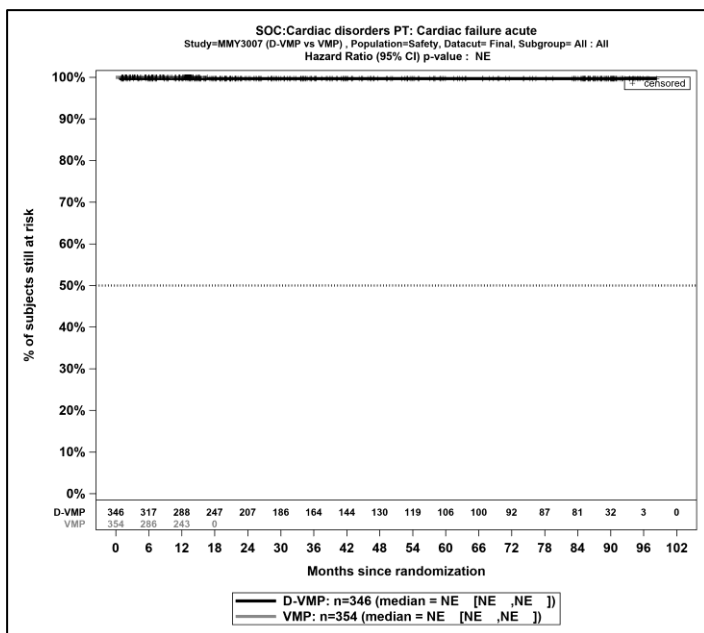
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - PT *Neutropenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



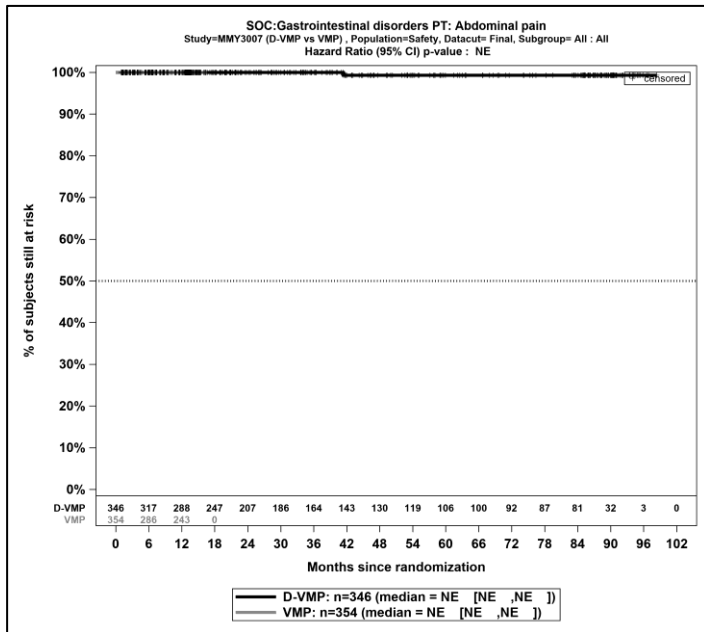
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - PT *Thrombozytopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



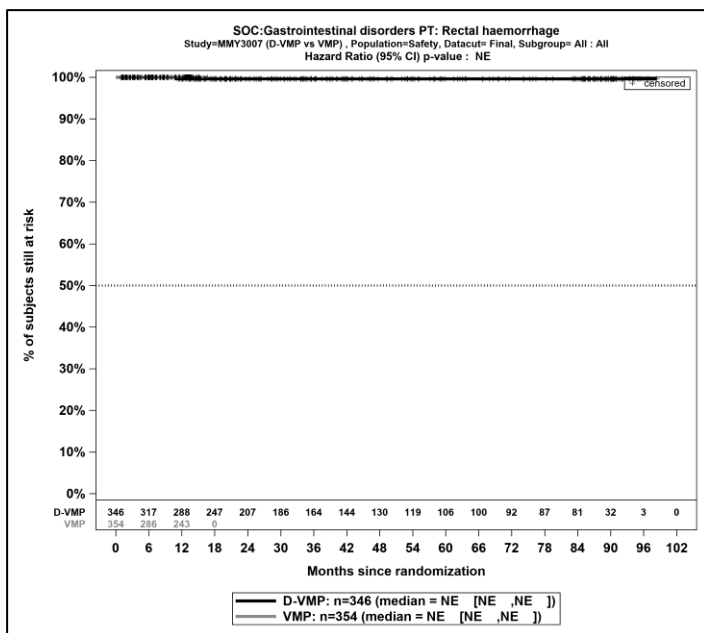
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - PT *Vorhofflimmern*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



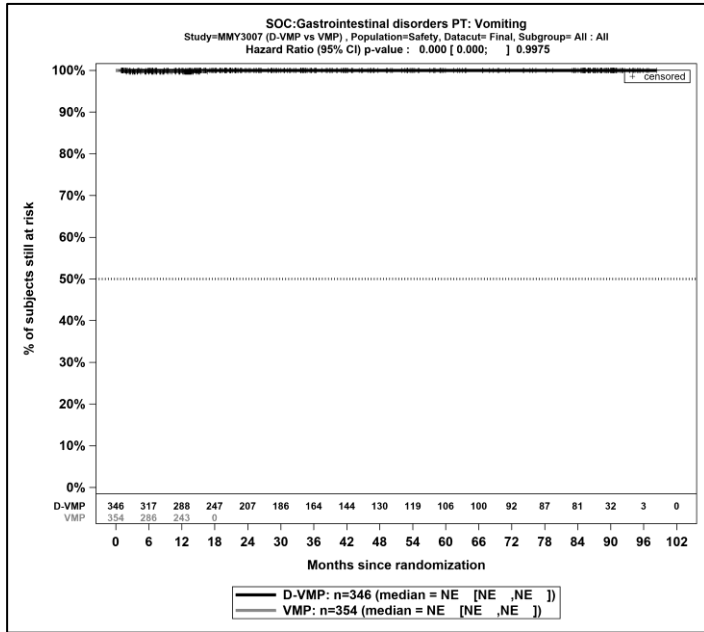
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - PT *Herzinsuffizienz akut*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



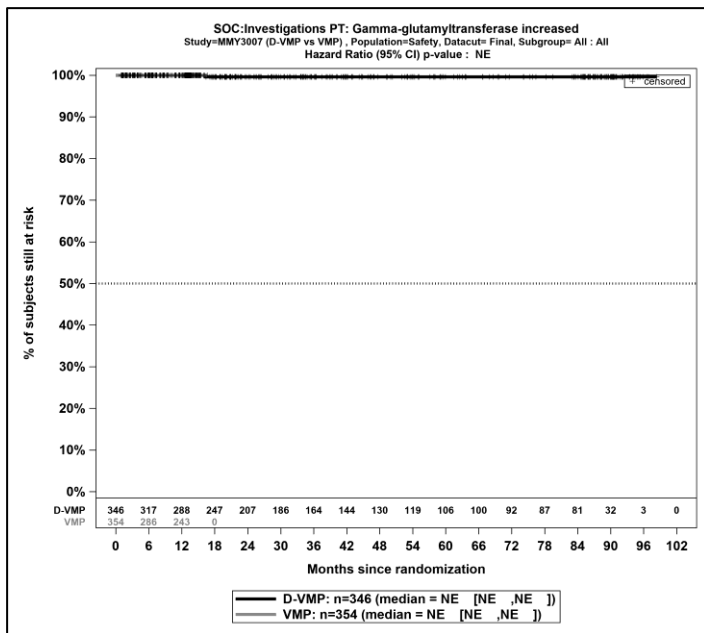
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - PT *Abdominalschmerz*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



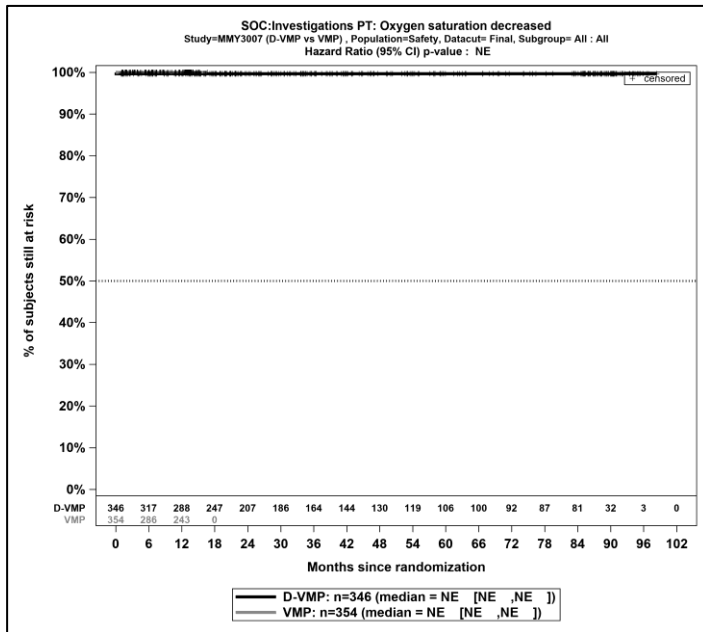
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - PT *Rektalblutung*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



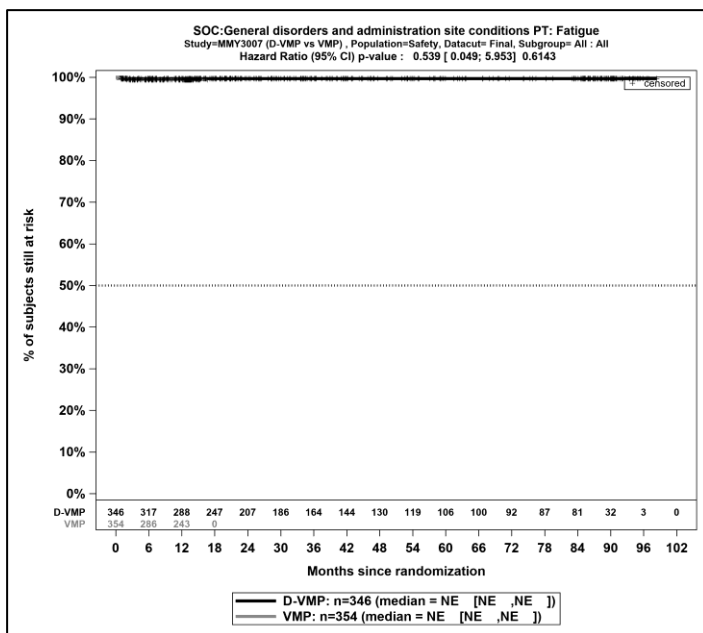
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - PT *Erbrechen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



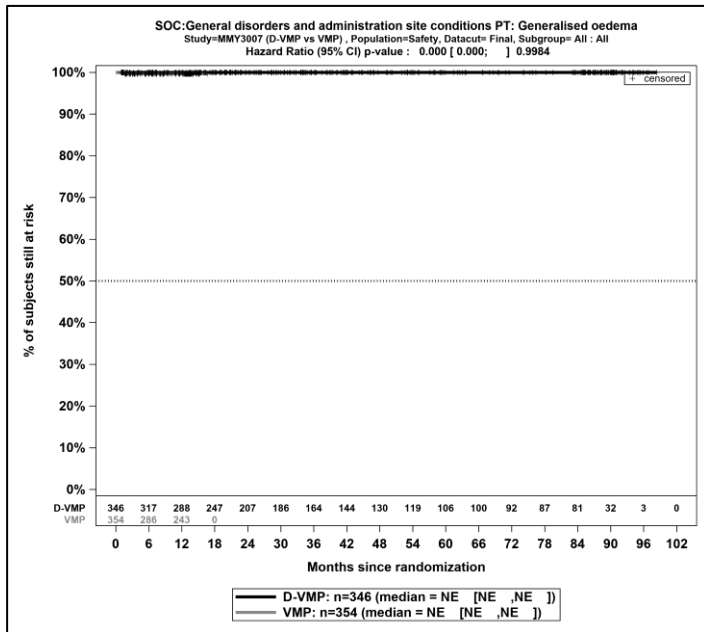
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - PT *Gamma-Glutamyltransferase erhöht*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



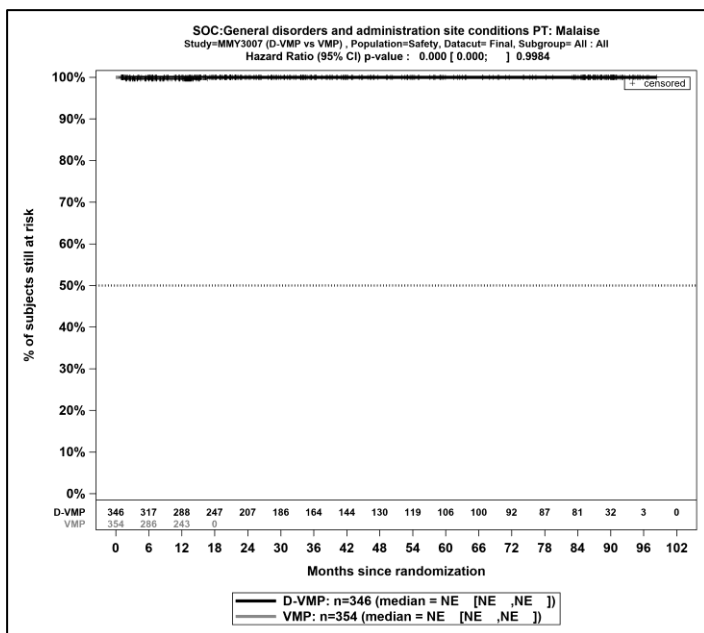
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - PT *Sauerstoffsättigung erniedrigt*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



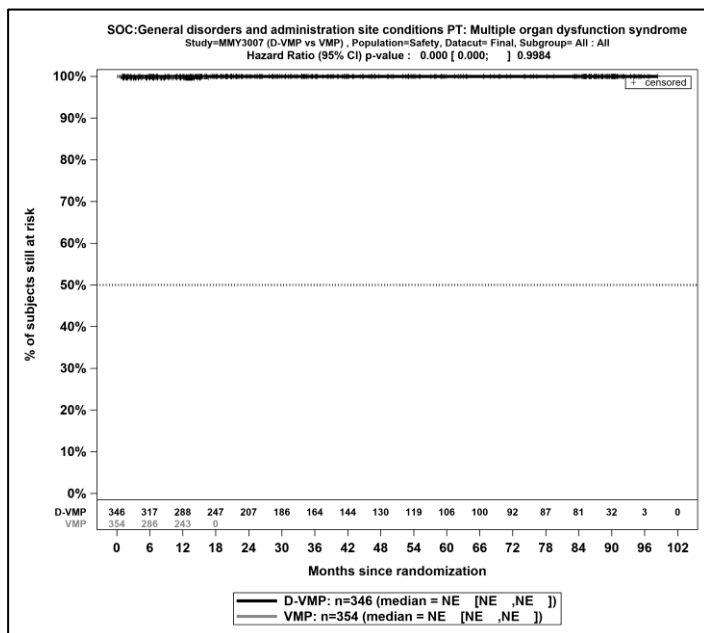
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - PT *Ermüdung*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



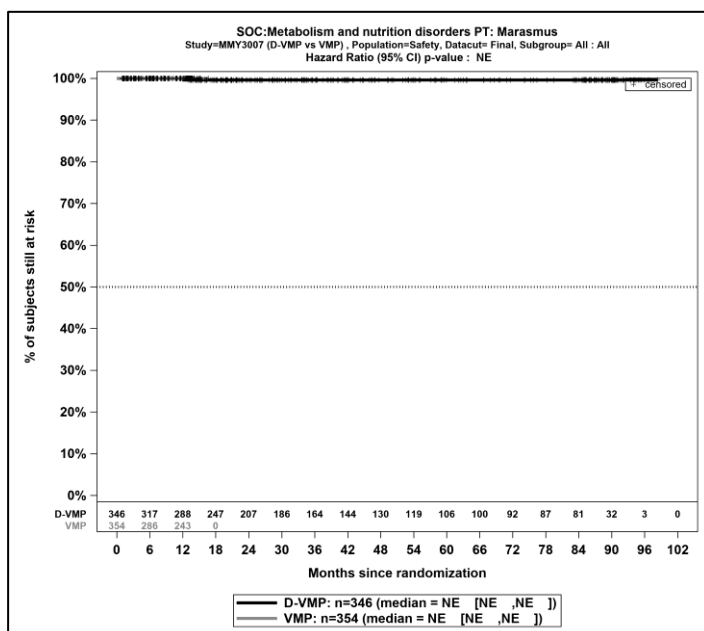
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - PT *Generalisiertes Ödem*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



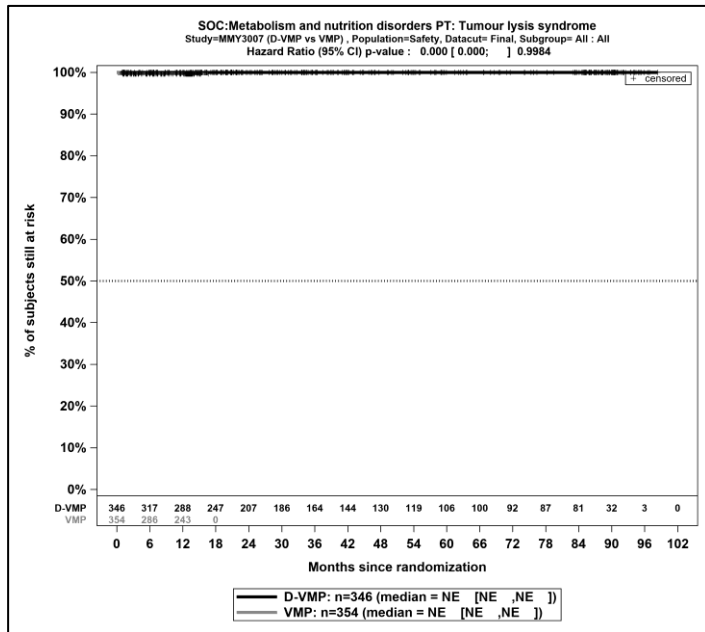
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - PT *Unwohlsein*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



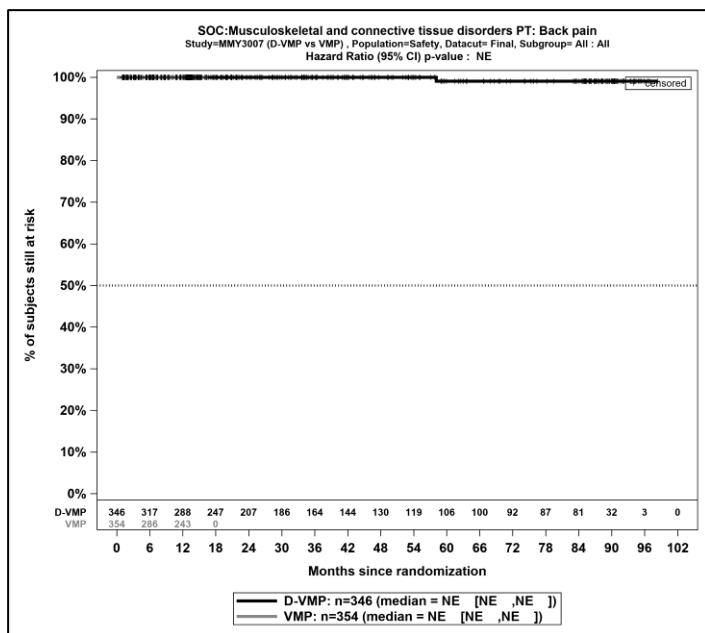
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - PT *Multiorgandysfunktionssyndrom*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



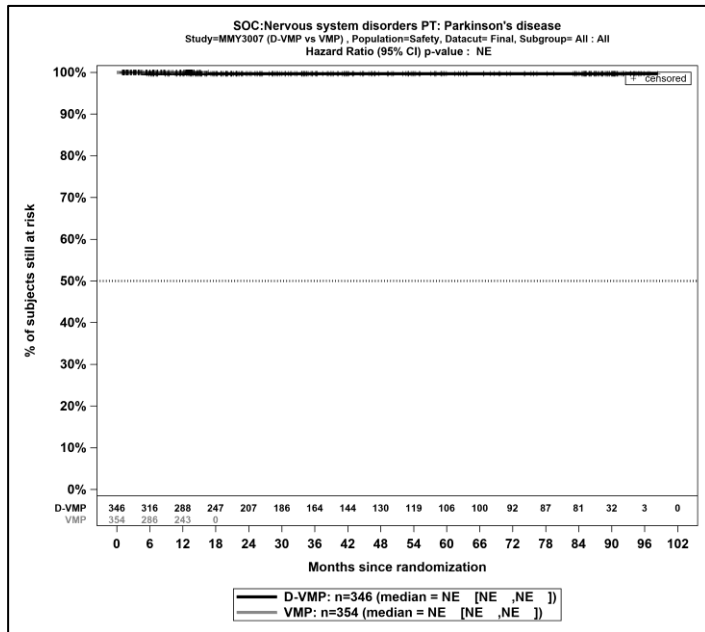
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - PT *Marasmus*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



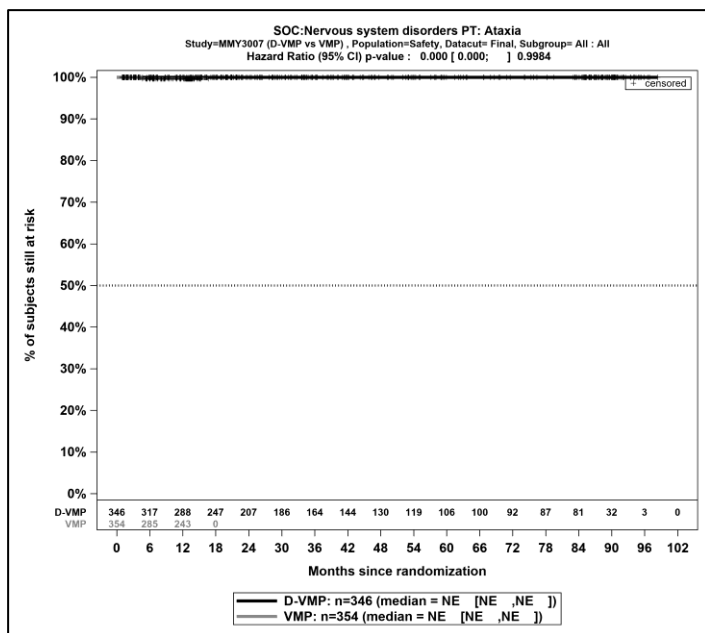
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - PT *Tumorlysesyndrom*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



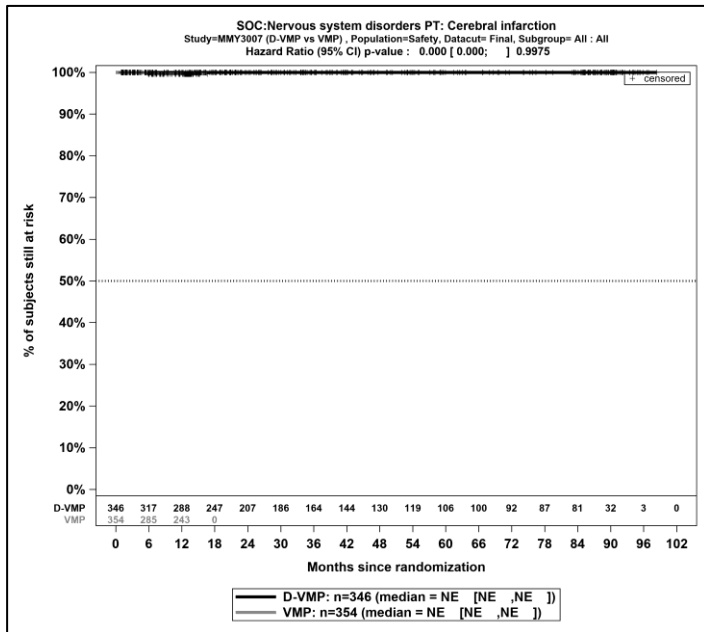
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - PT *Rückenschmerzen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



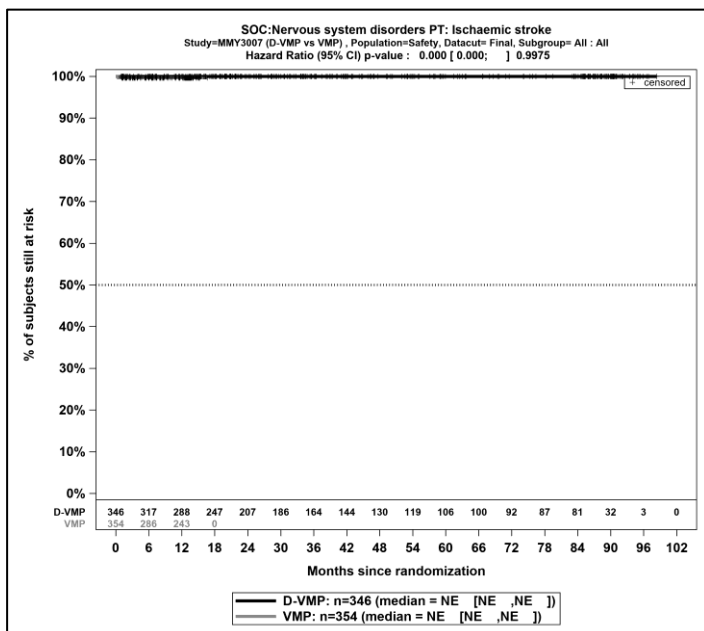
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - PT *Morbus Parkinson*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



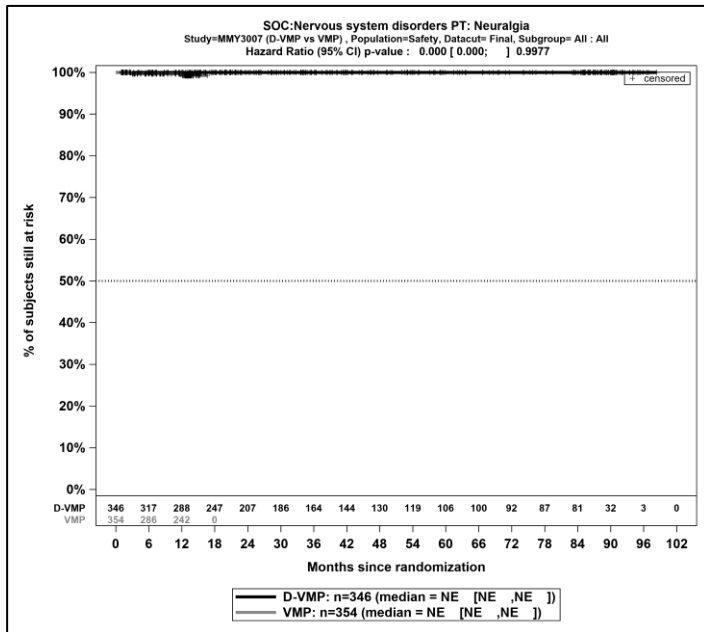
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - PT *Ataxie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



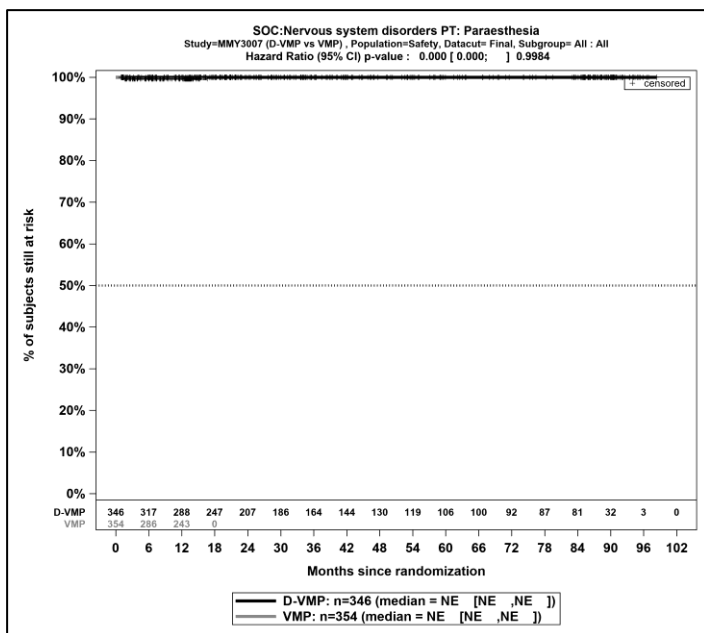
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - PT *Hirninfarkt*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



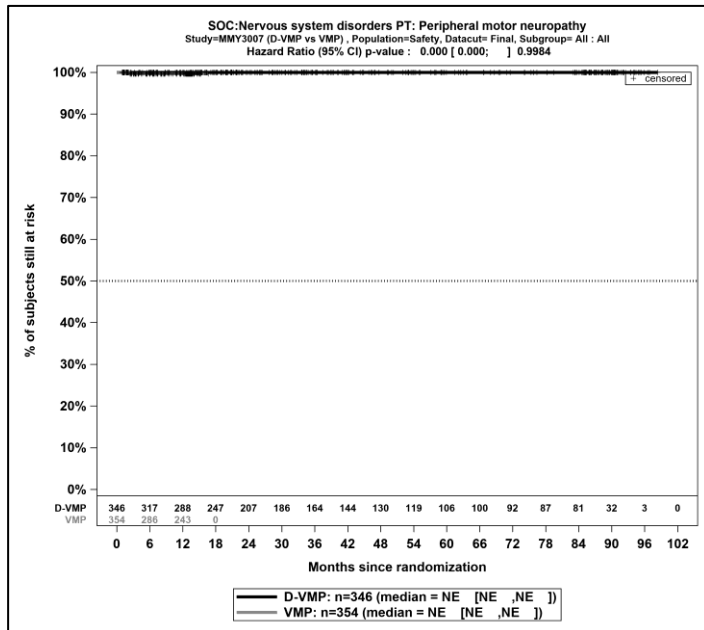
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - PT *Ischämischer Schlaganfall*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



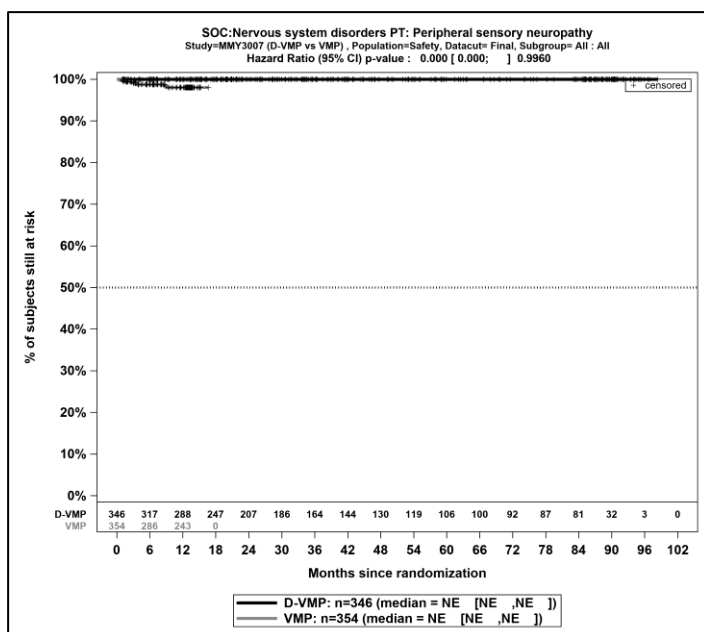
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - PT *Neuralgie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



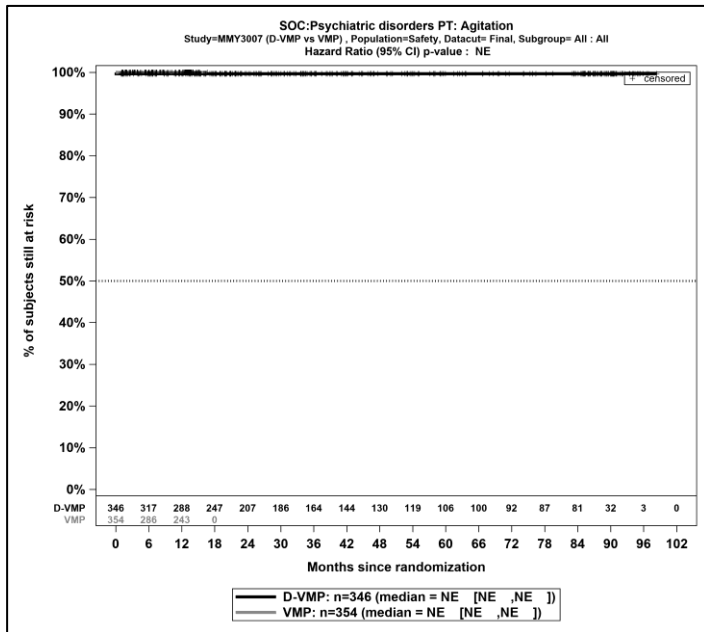
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - PT *Parästhesie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



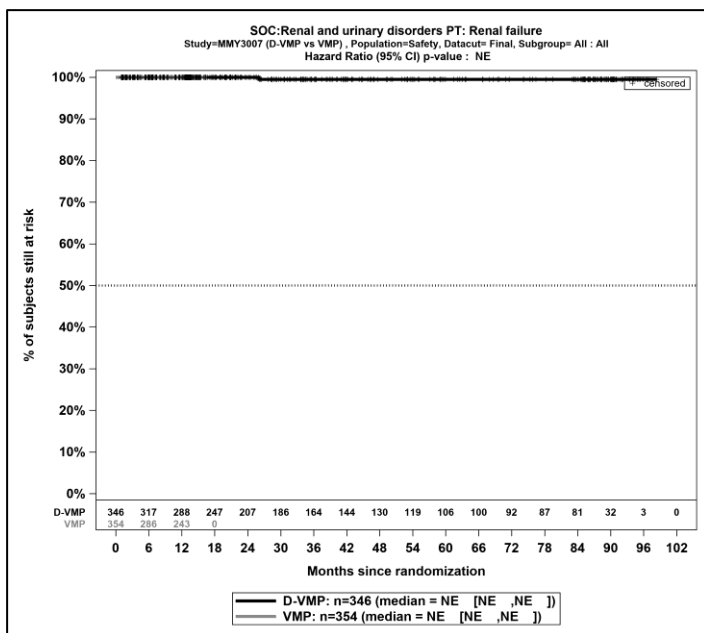
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - PT *Periphere motorische Neuropathie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



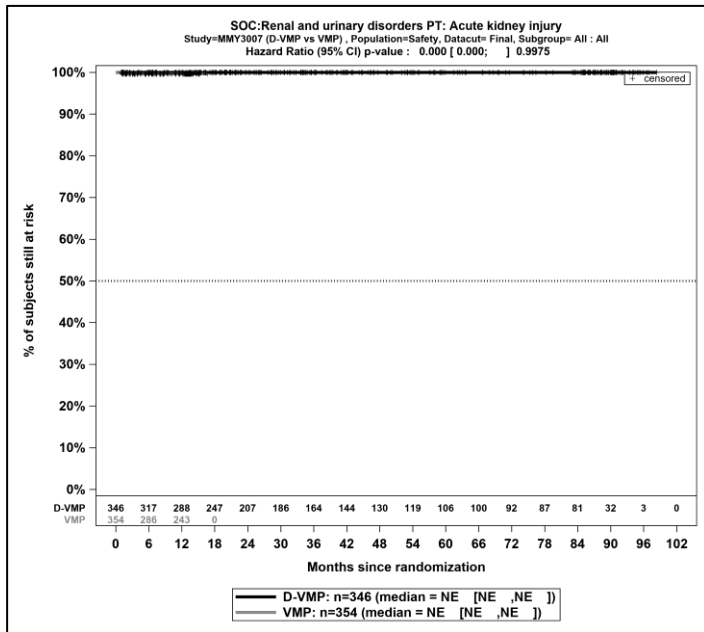
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - PT *Periphere sensorische Neuropathie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



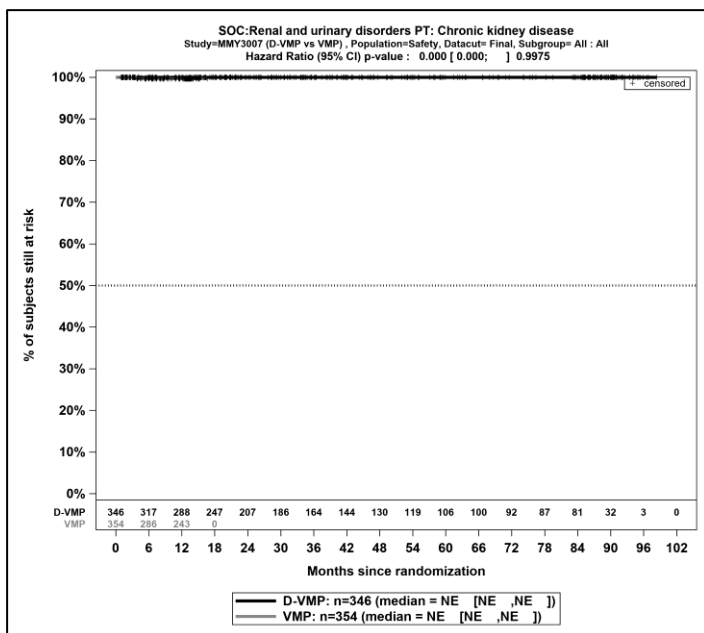
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - PT *Agitiertheit*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



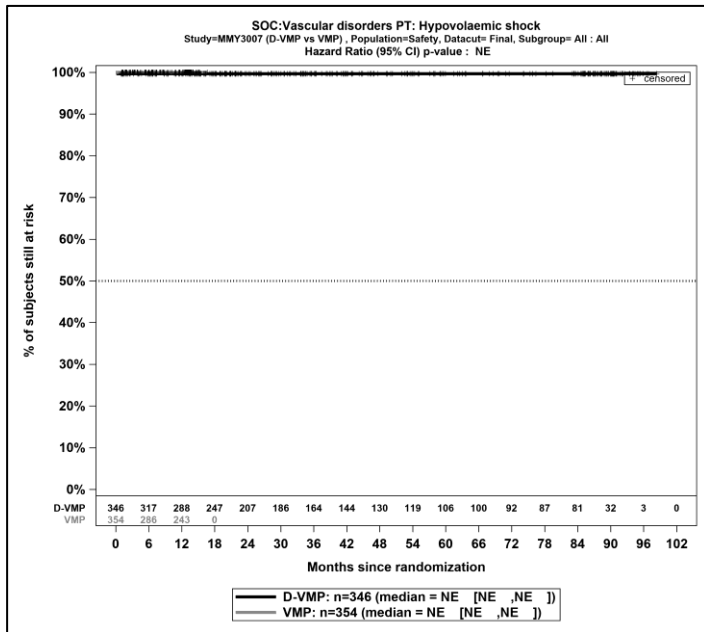
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - PT *Nierenversagen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



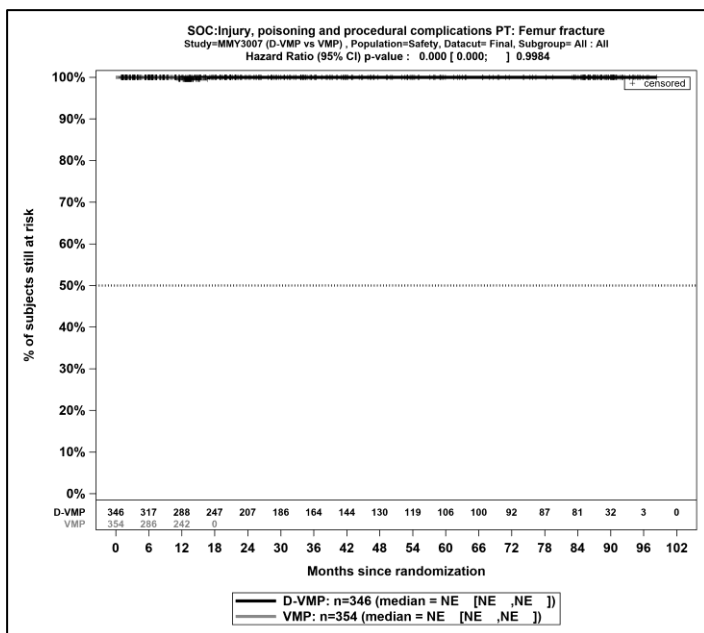
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - PT *Akute Nierenschädigung*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



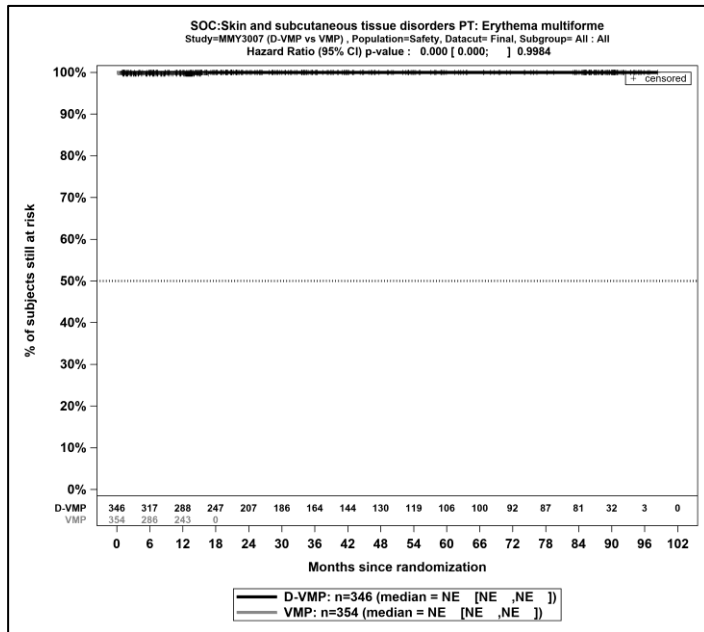
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - PT *Chronische Nierenerkrankung*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



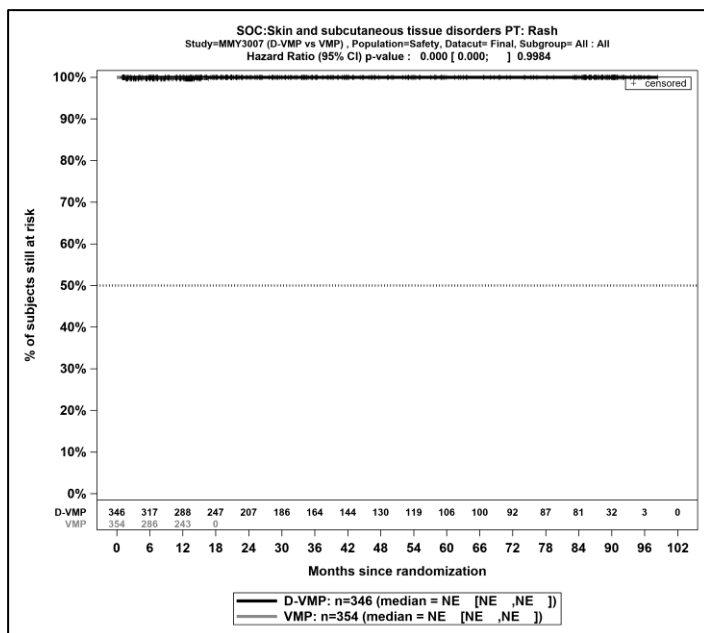
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - PT *Hypovolämischer Schock*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



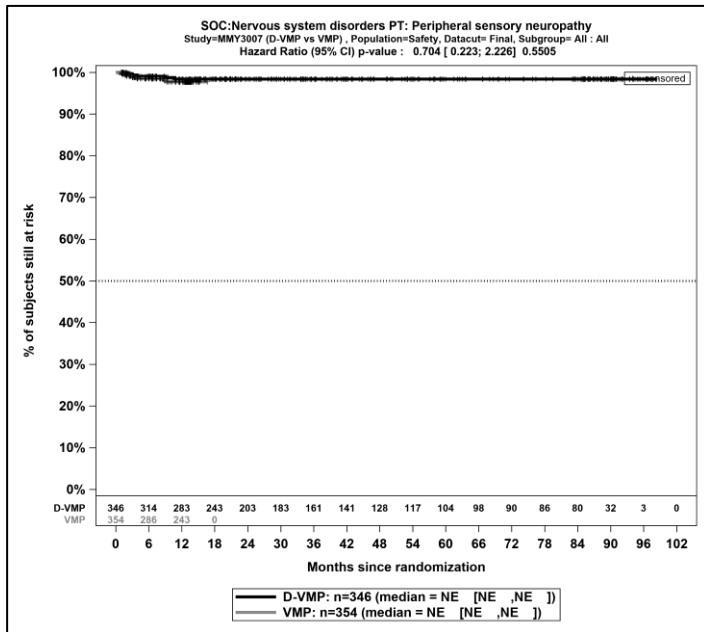
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - PT *Oberschenkelfraktur*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



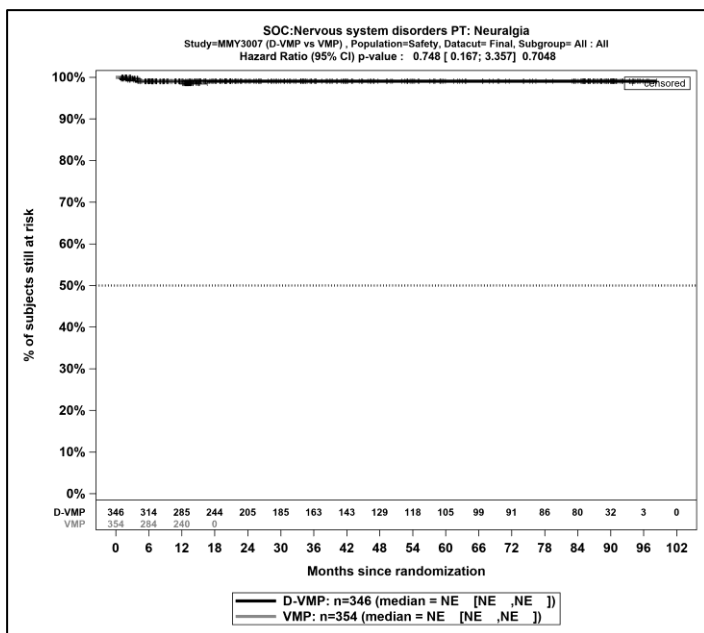
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - PT *Erythema multiforme*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



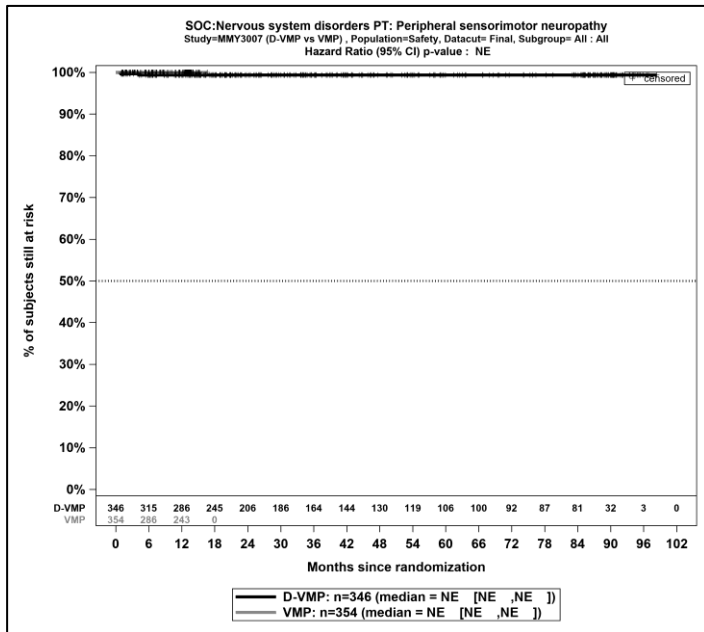
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - PT *Ausschlag*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



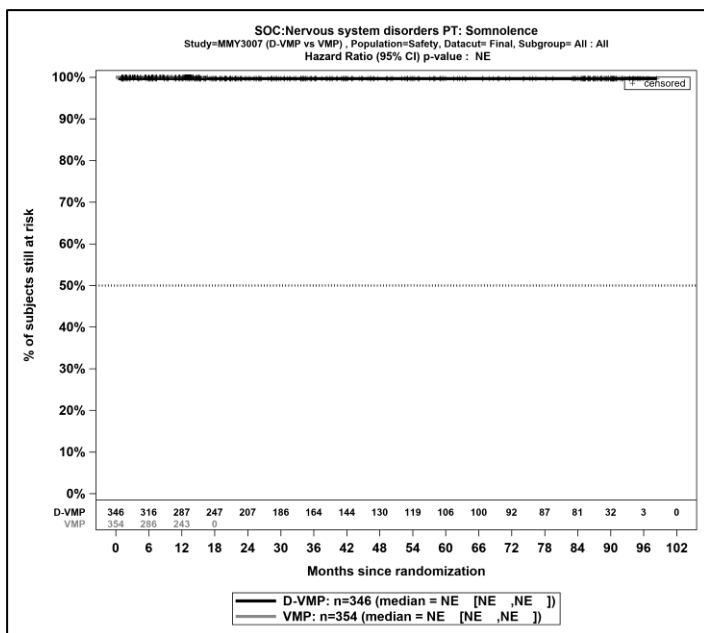
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente) - PT Periphere sensorische Neuropathie, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



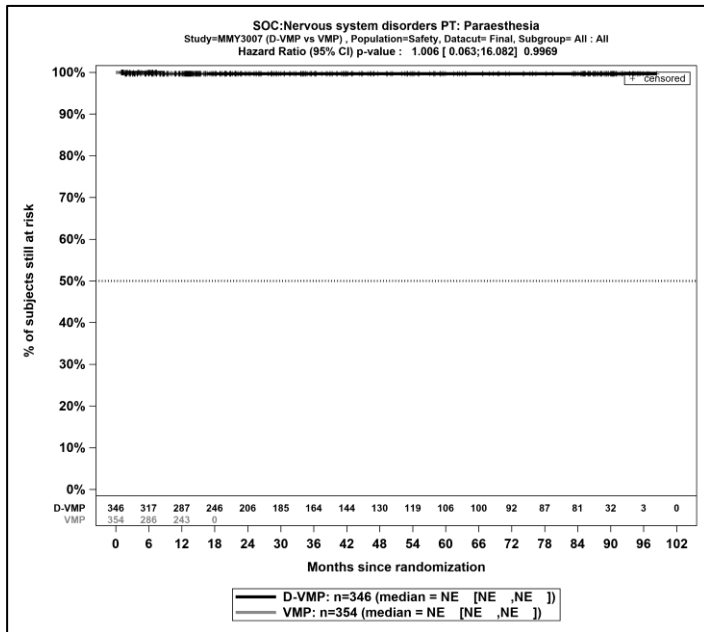
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente) - PT Neuralgie, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



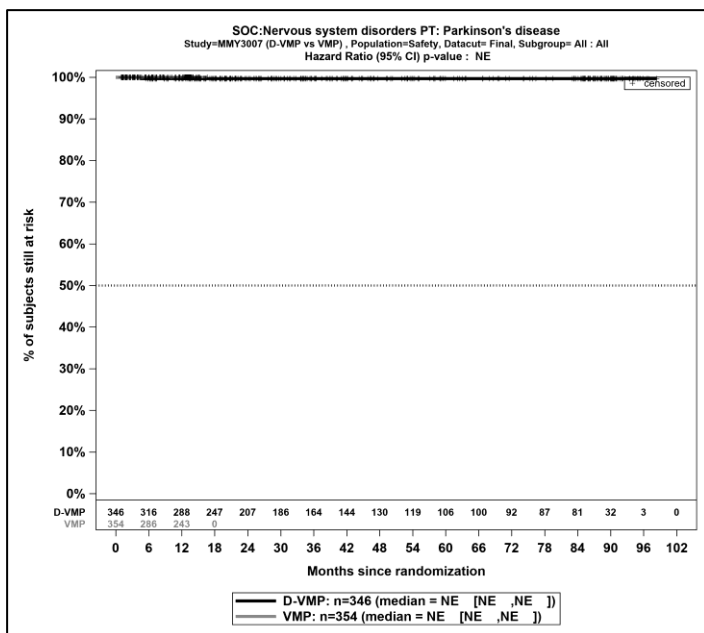
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Periphere sensomotorische Neuropathie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



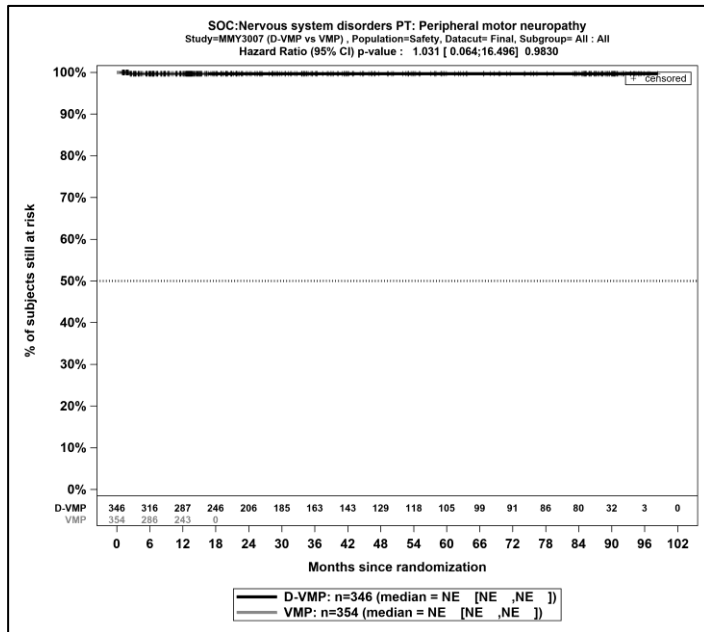
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Somnolenz*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



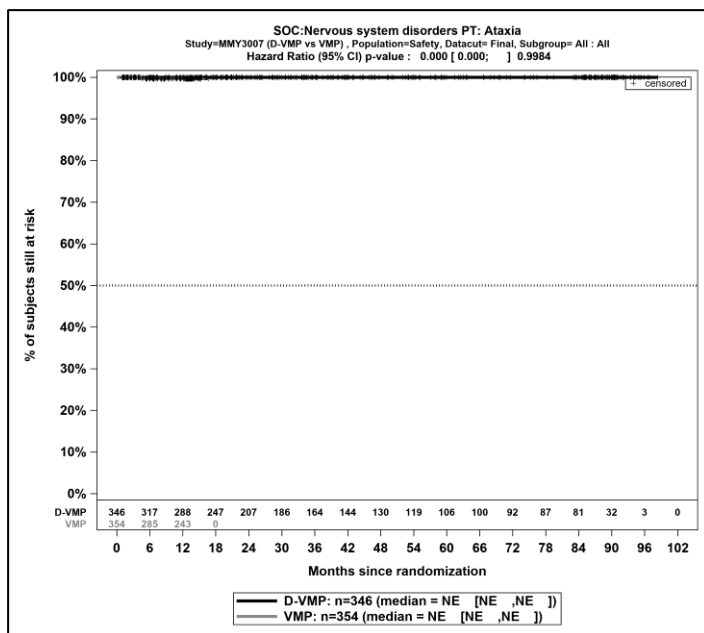
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Parästhesie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



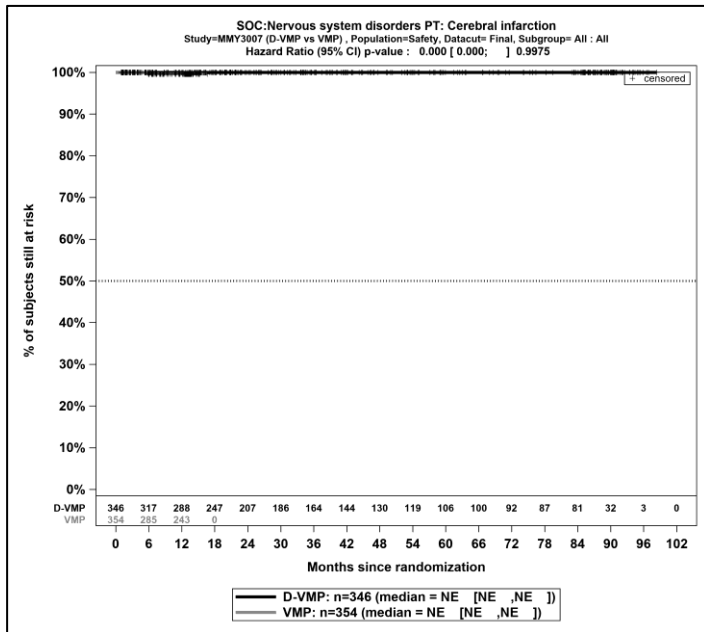
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Morbus Parkinson*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



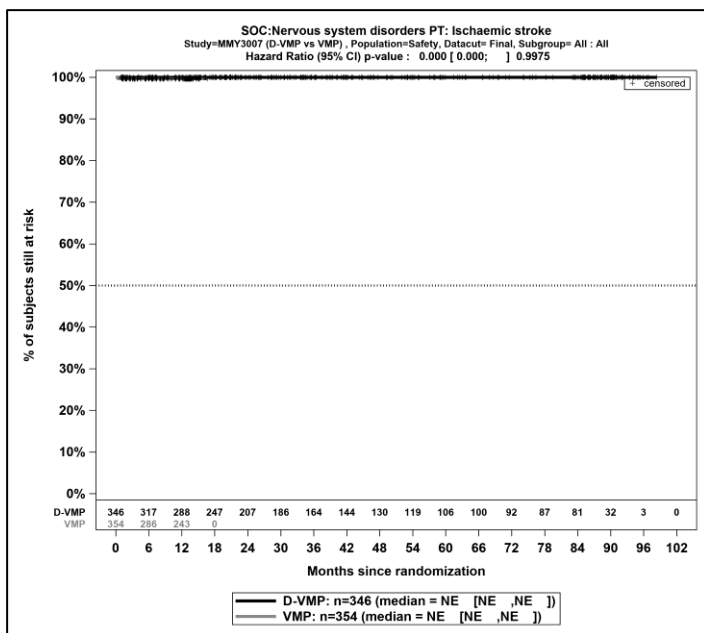
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente) - PT Periphere motorische Neuropathie, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



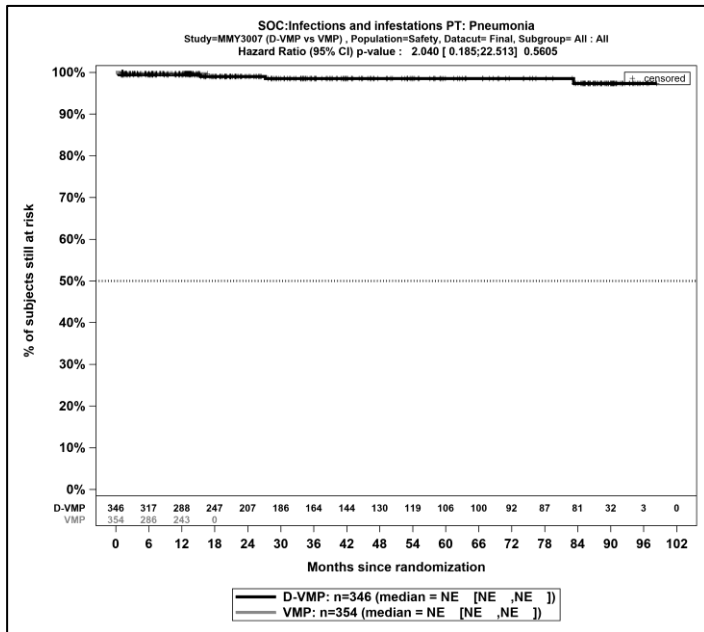
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente) - PT Ataxie, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



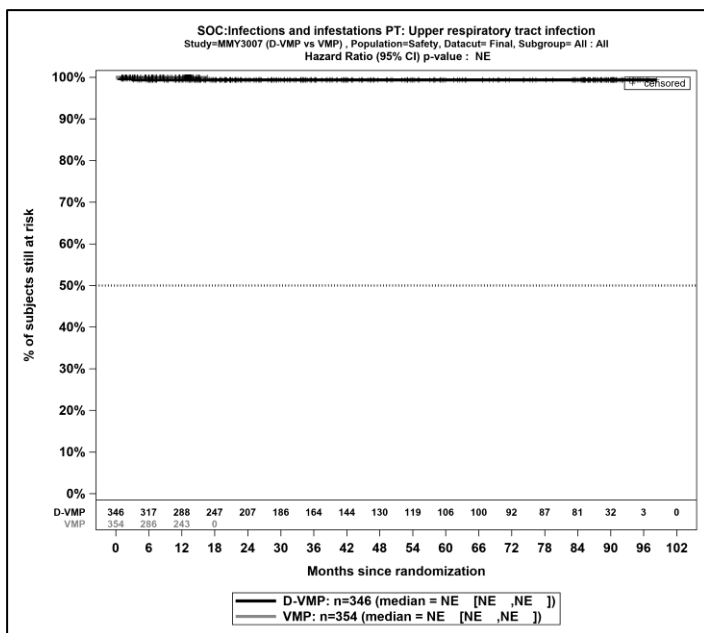
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Hirninfrakt*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



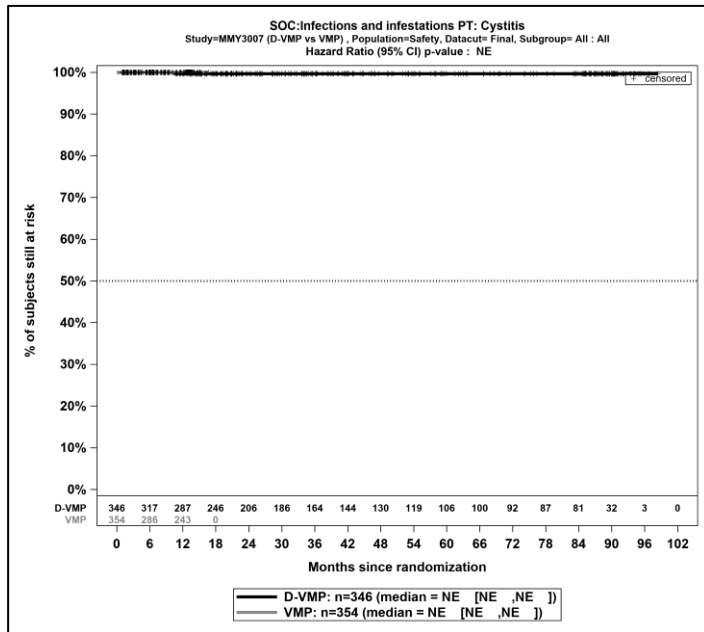
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Ischämischer Schlaganfall*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



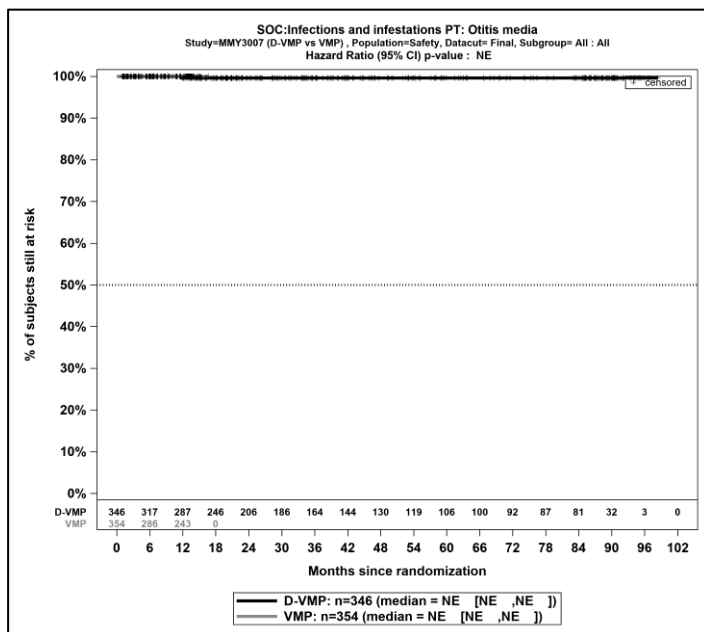
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Pneumonie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



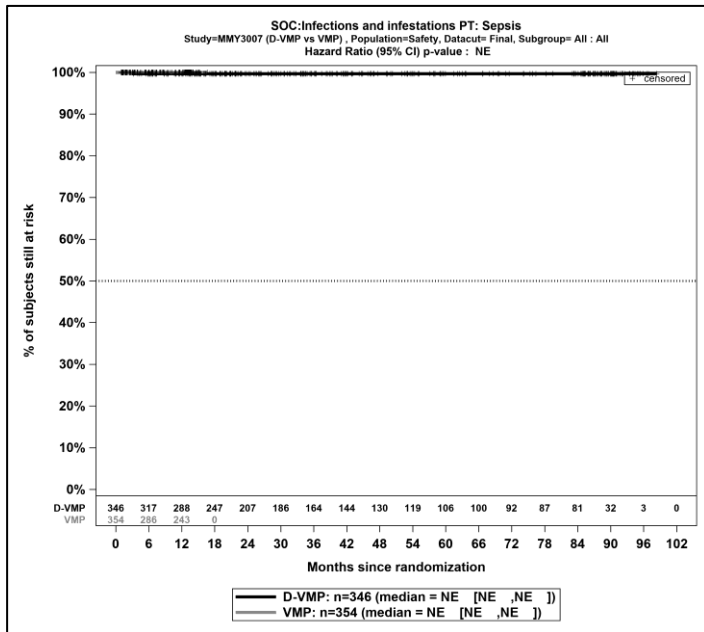
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Infektion der oberen Atemwege*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente) - PT Zystitis, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



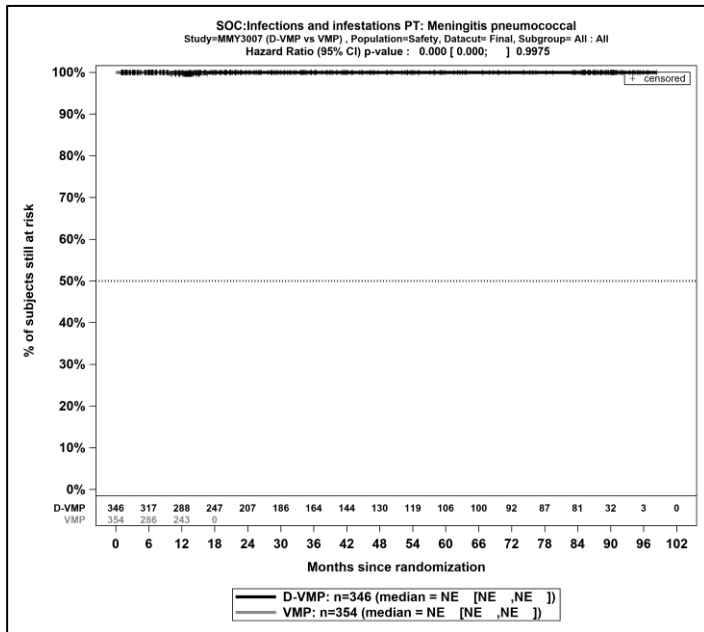
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente) - PT Otitis media, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



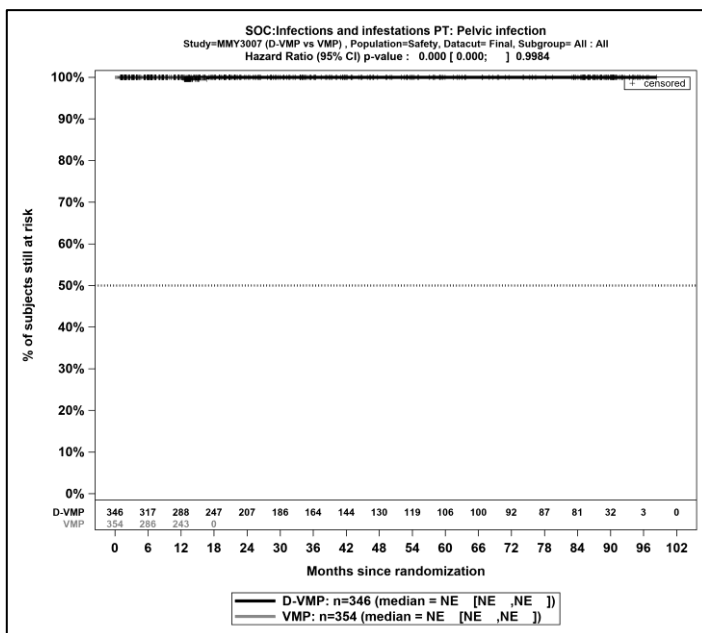
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Sepsis*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



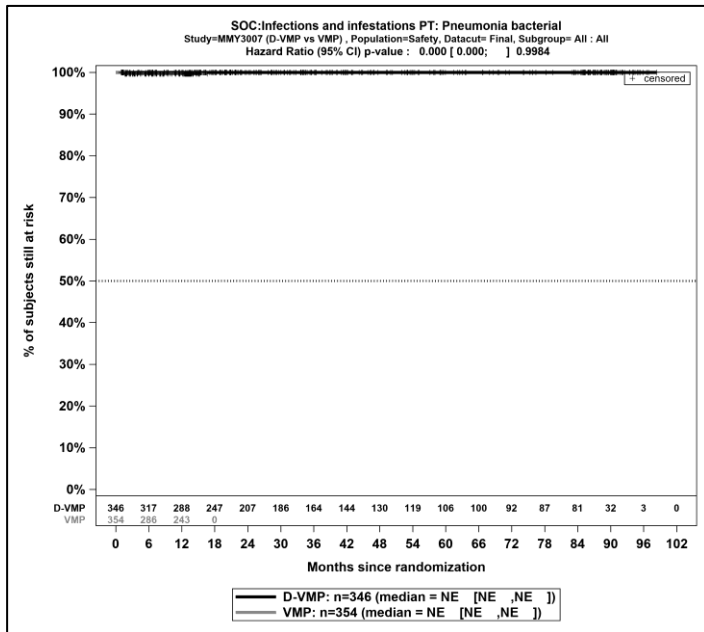
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Enterokokken-Bakteriämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



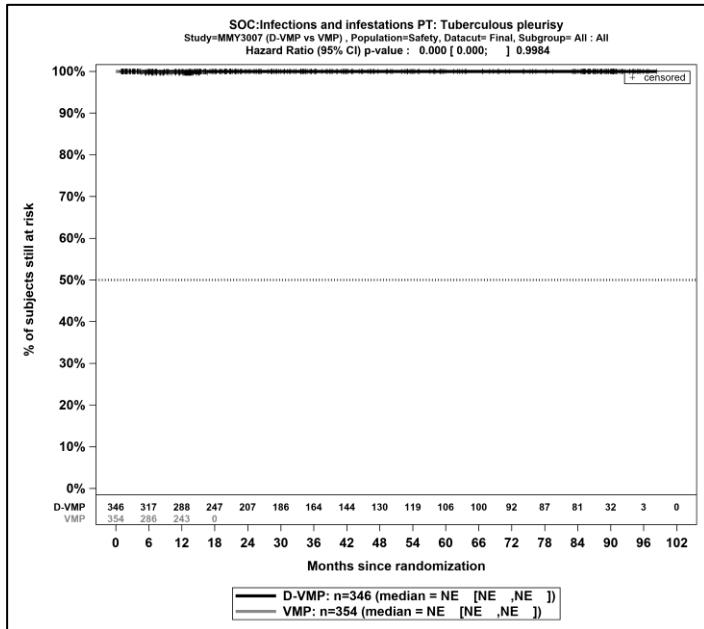
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Meningitis durch Pneumokokken*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



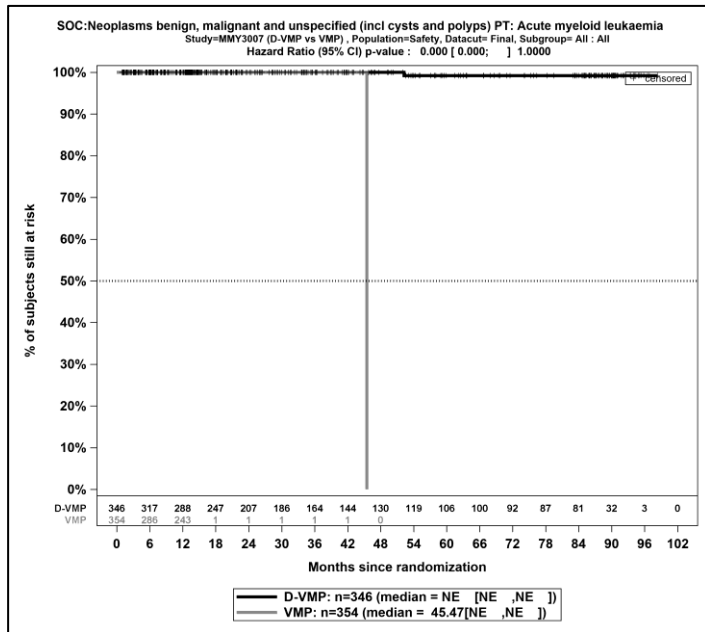
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Beckeninfektion*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



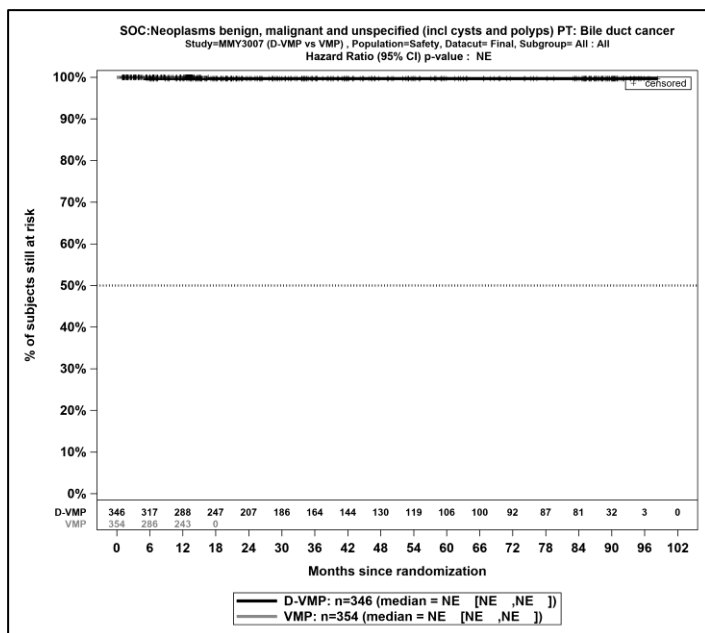
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Pneumonie durch Bakterien*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



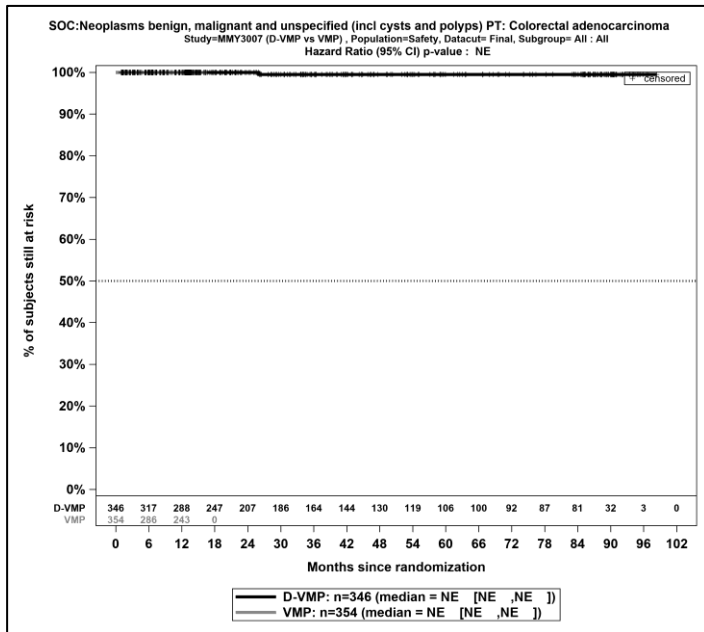
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Tuberkulöse Pleuritis*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



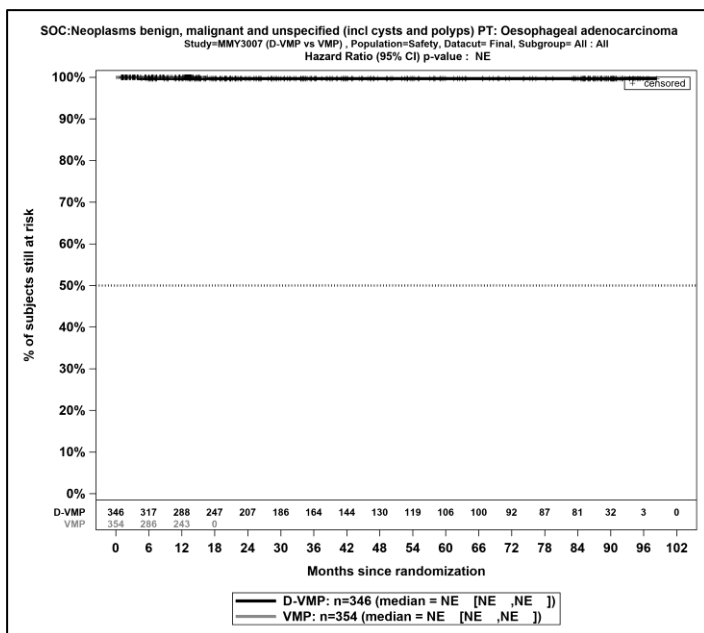
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Akute myeloische Leukämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



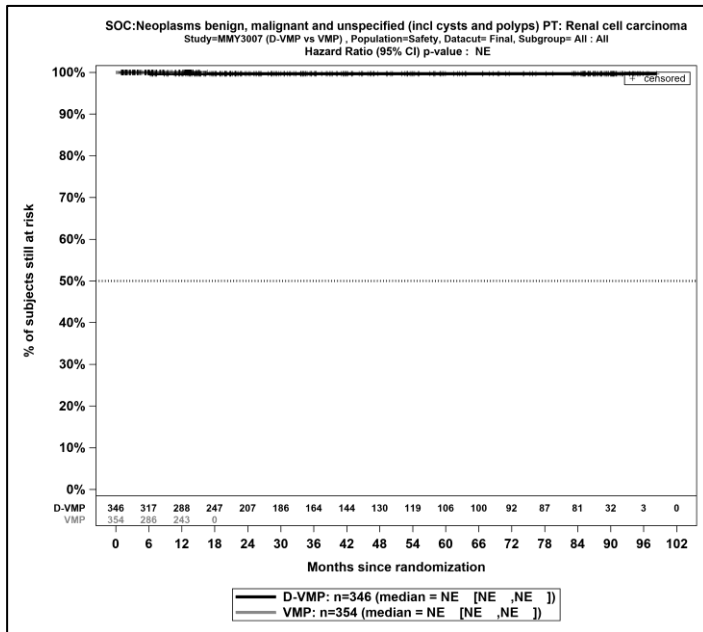
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Gallengangskarzinom*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



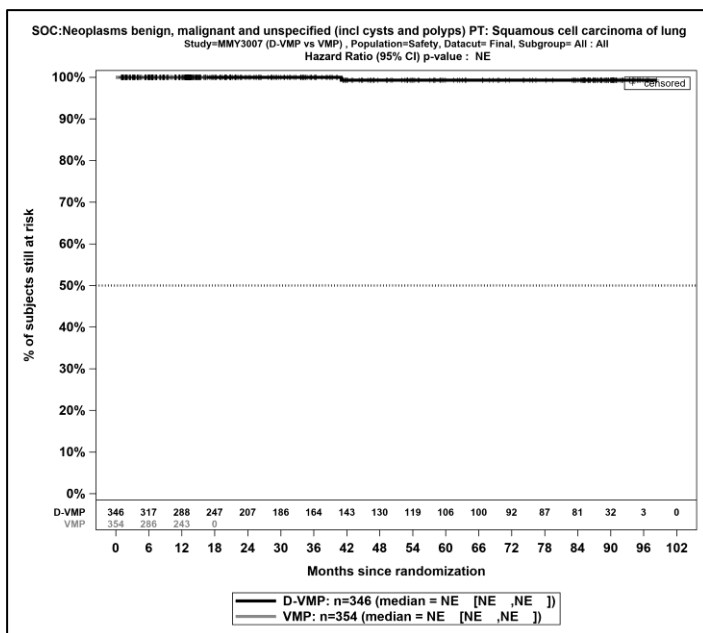
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Kolorektales Adenokarzinom*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



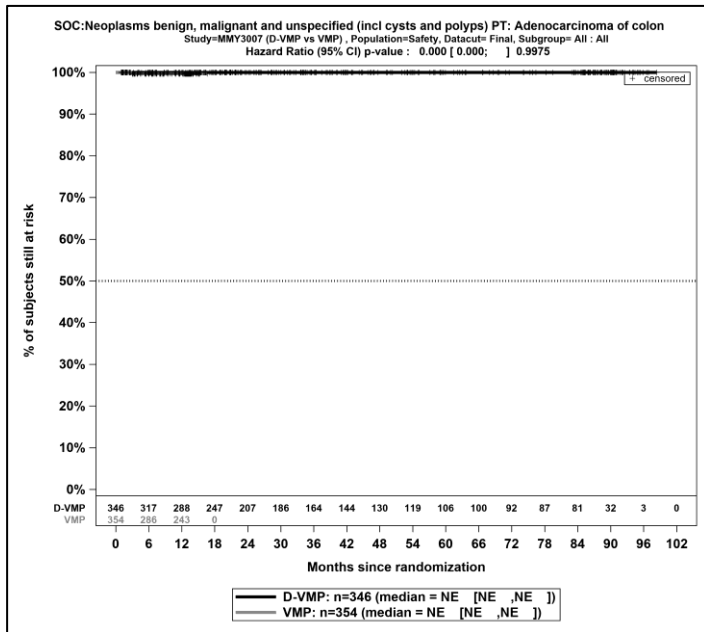
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Adenokarzinom der Speiseröhre*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



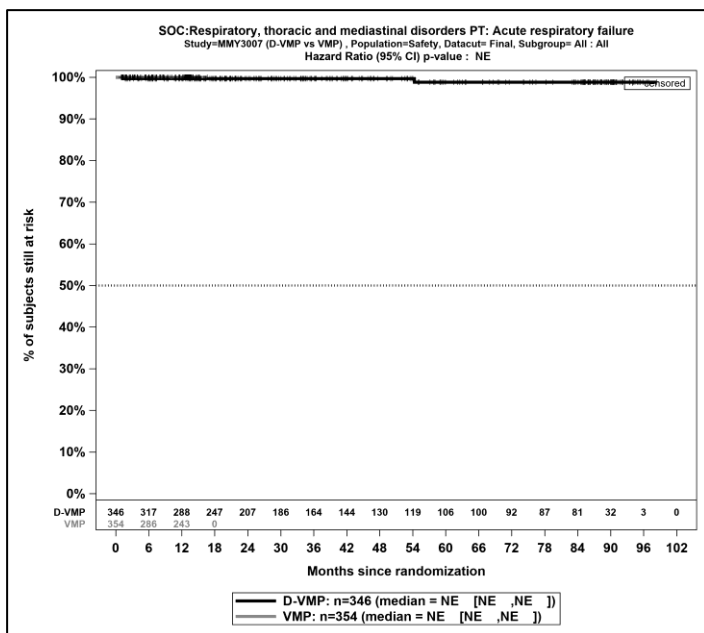
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT Nierenzellkarzinom, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



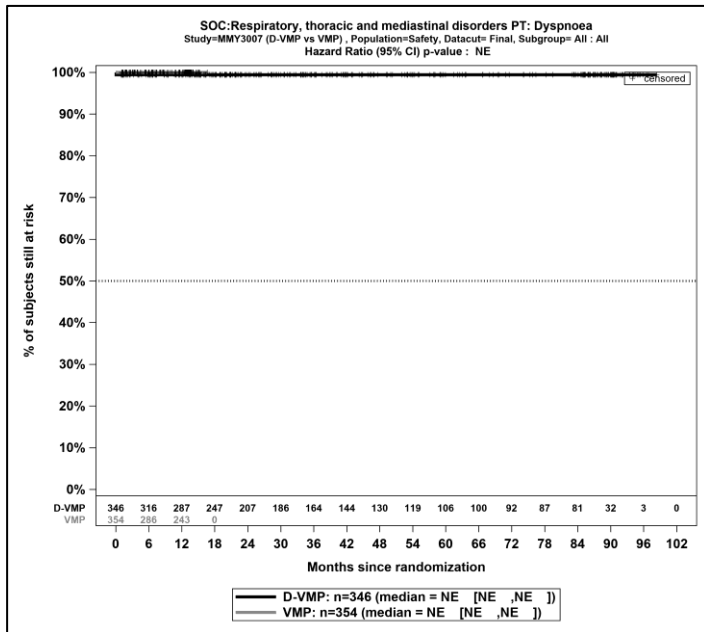
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT Plattenepithelkarzinom der Lunge, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



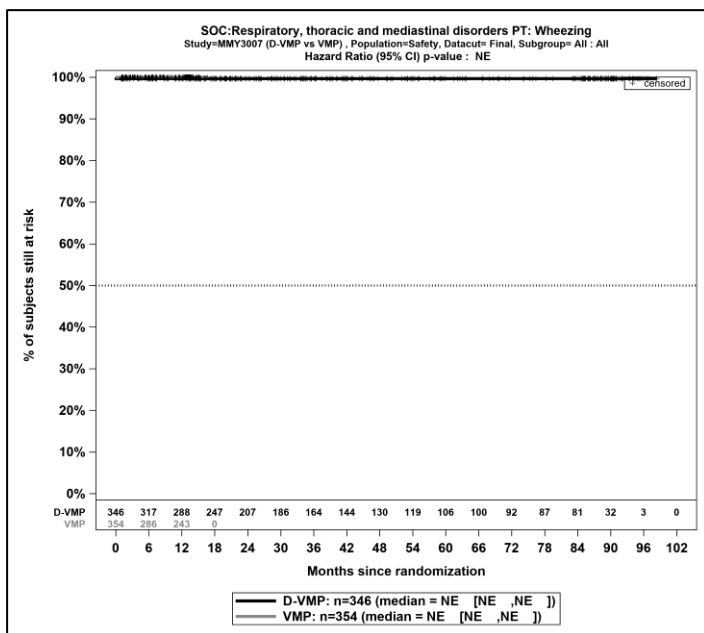
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Adenokarzinom des Kolons*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



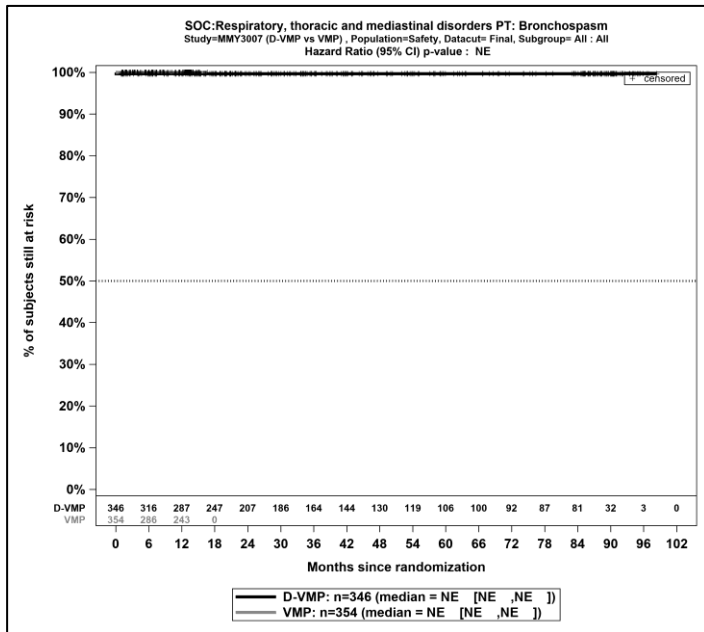
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Akute respiratorische Insuffizienz*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



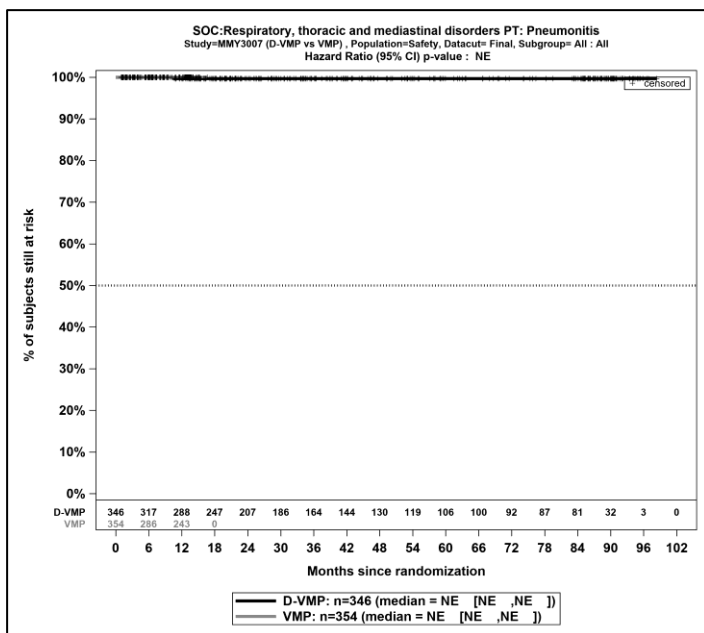
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Dyspnoe*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



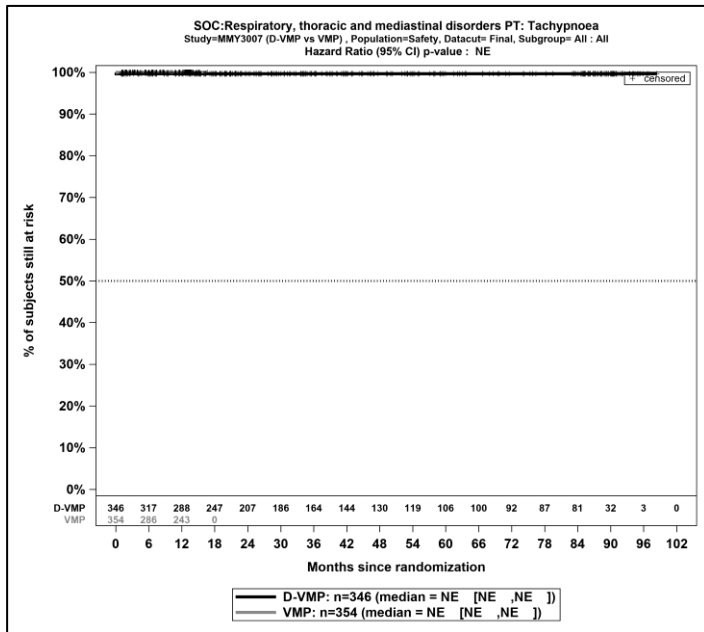
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Giemen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



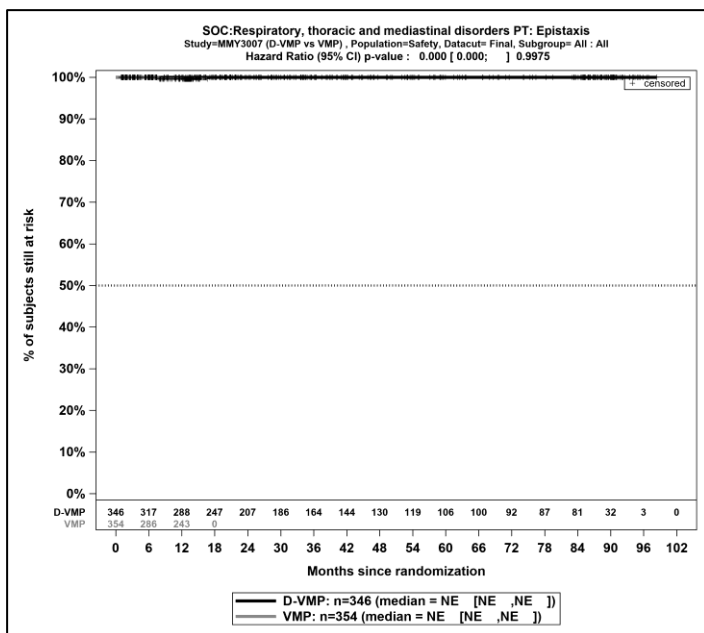
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Bronchospasmus*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



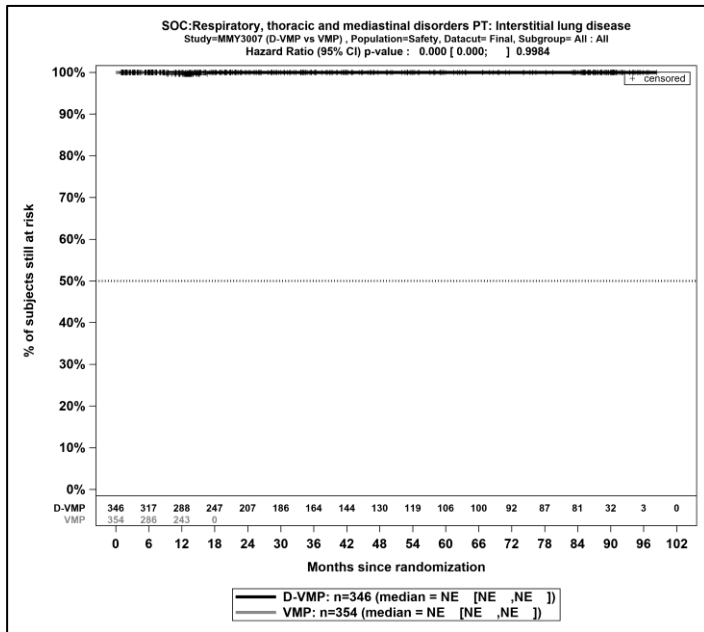
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Pneumonitis*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



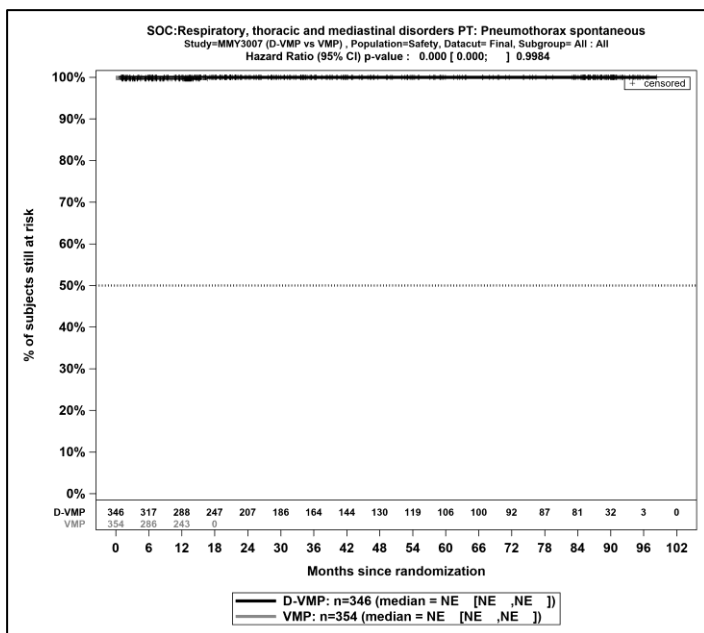
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Tachypnoe*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



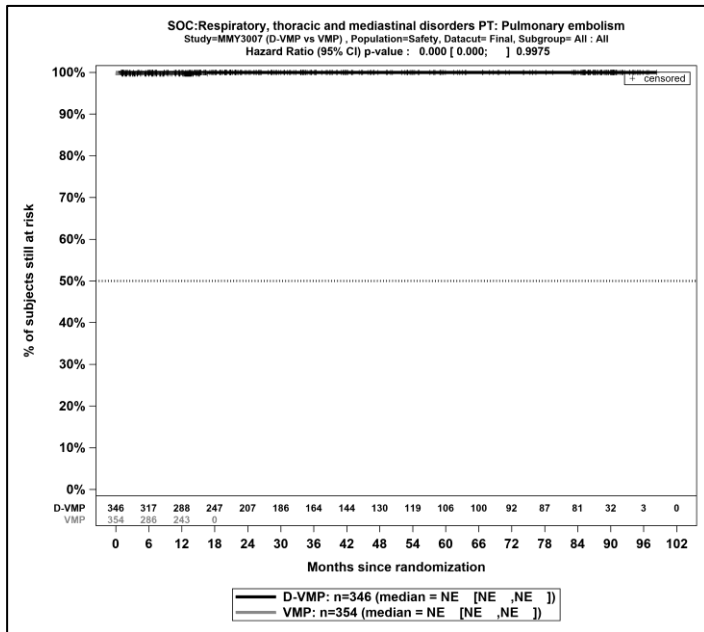
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Epistaxis*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



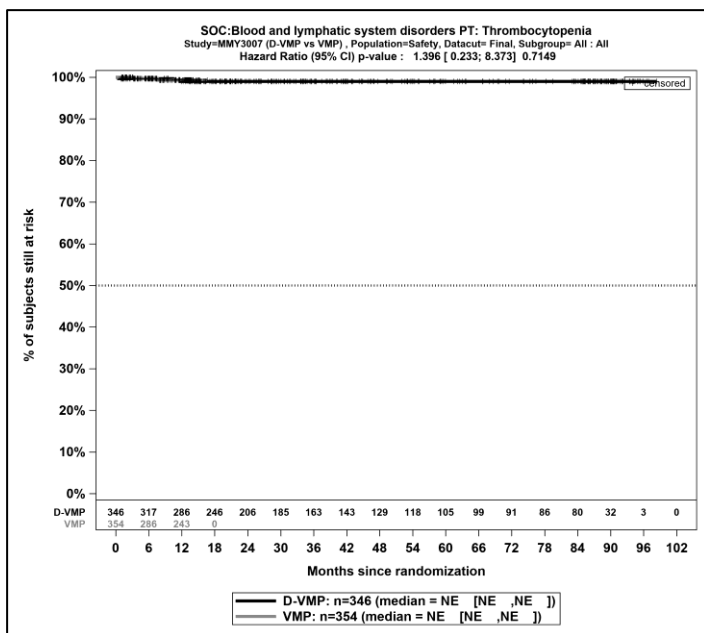
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Interstitielle Lungenerkrankung*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



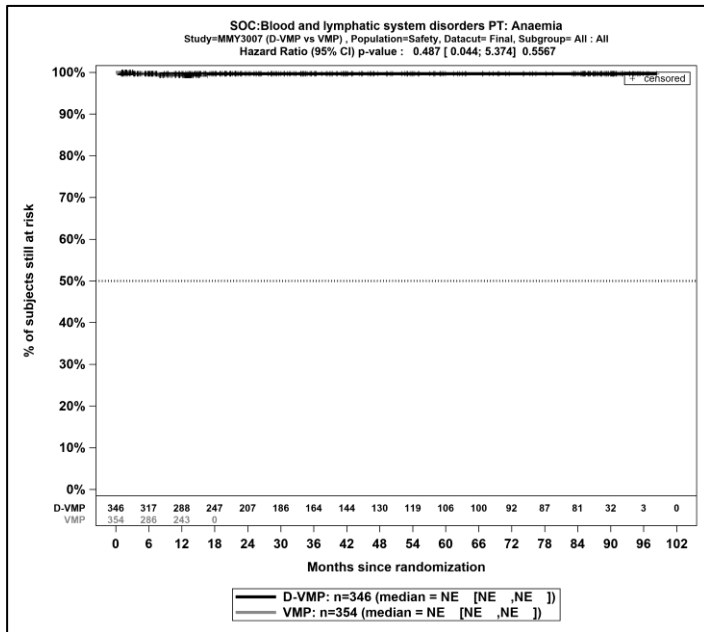
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Pneumothorax spontan*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



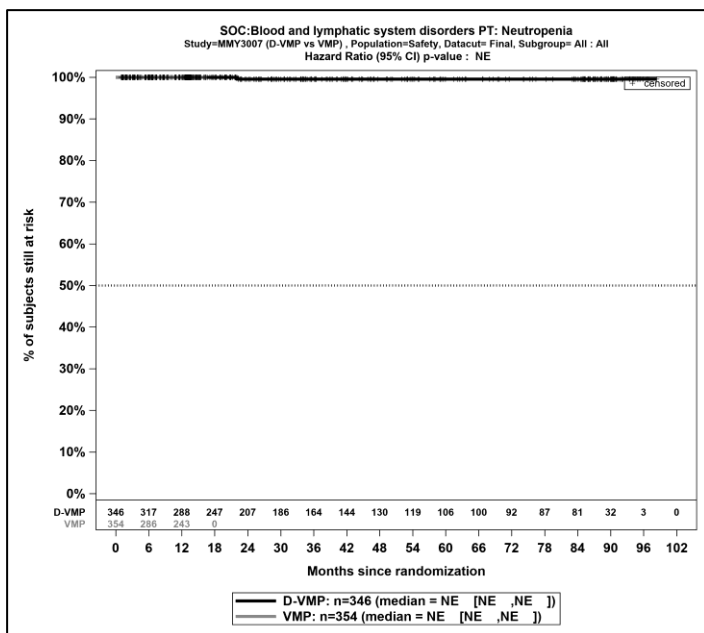
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Lungenembolie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



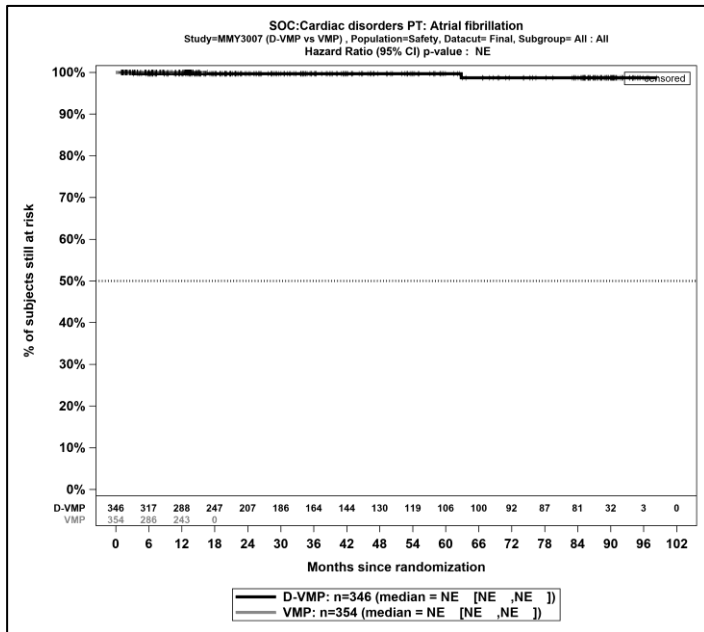
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Thrombozytopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



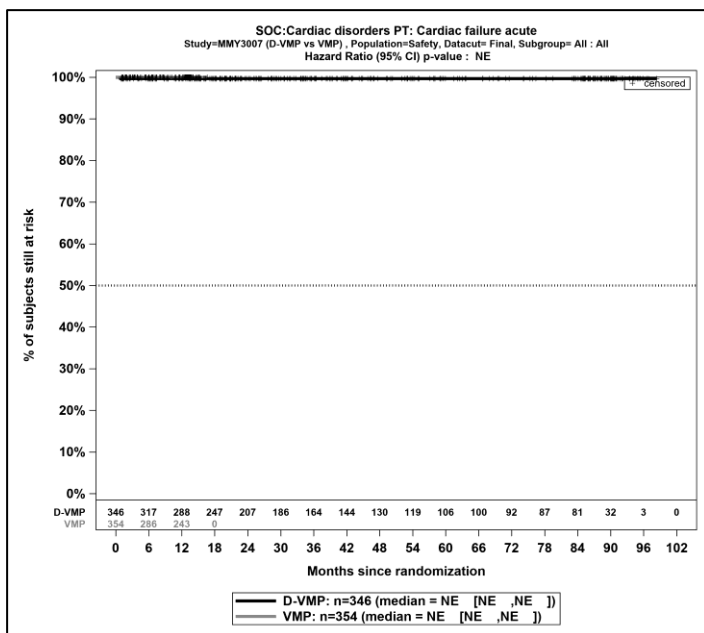
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Anämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



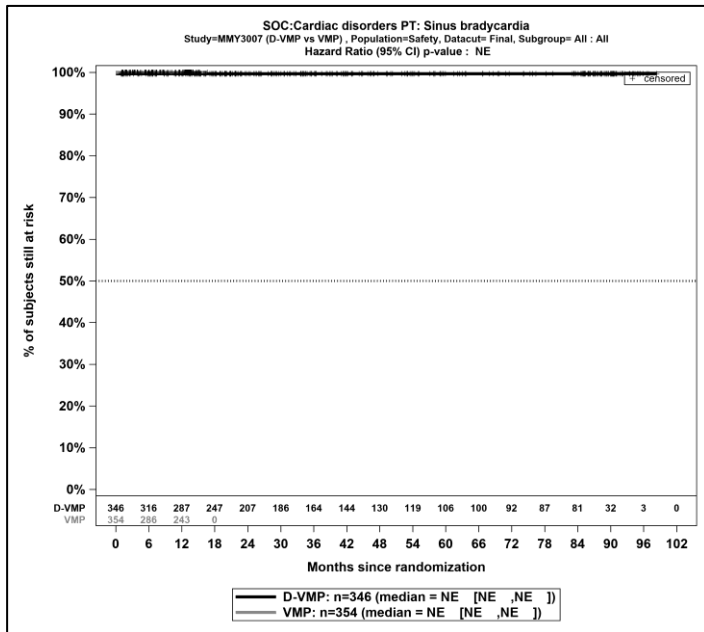
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Neutropenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



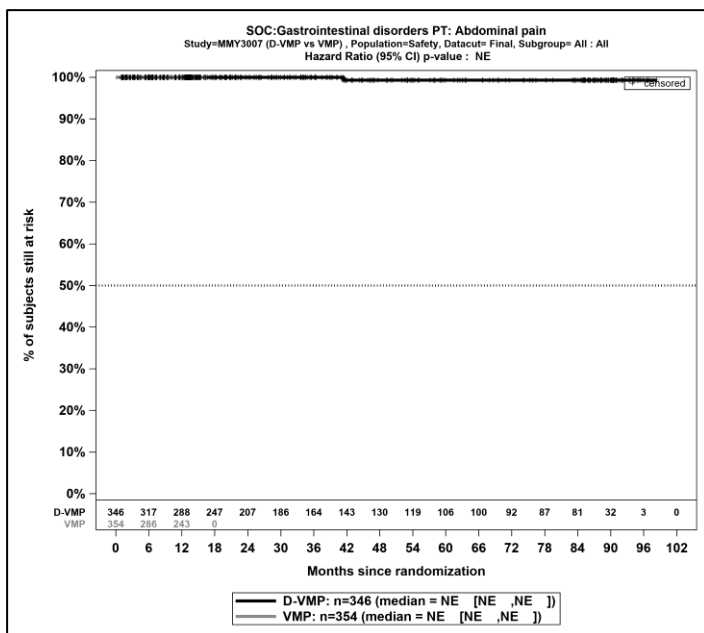
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Vorhofflimmern*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



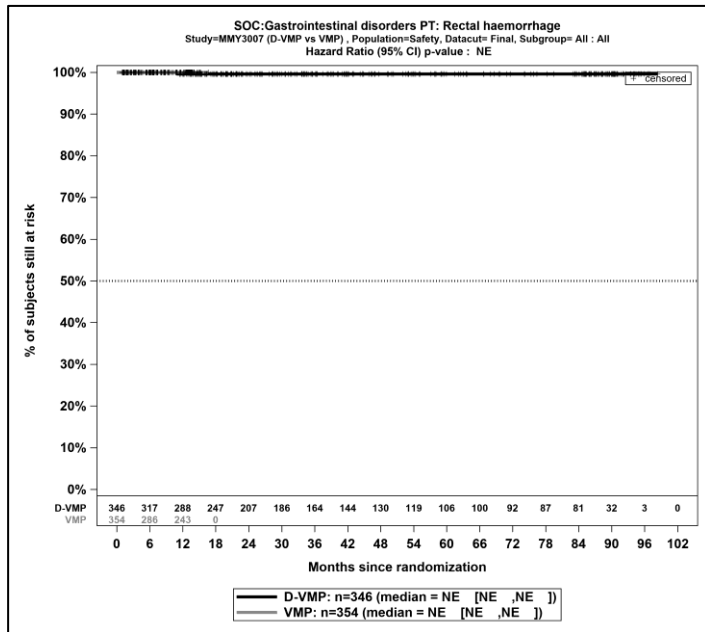
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Herzinsuffizienz akut*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



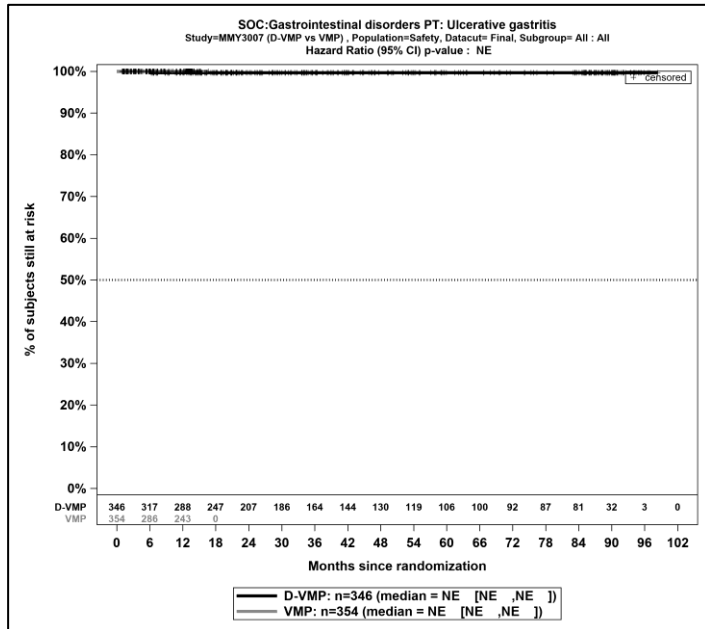
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Sinusbradykardie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



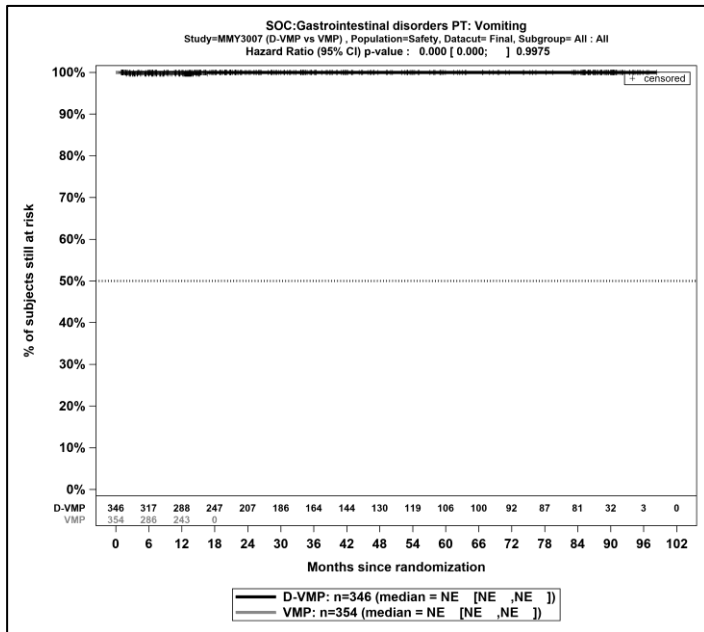
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Abdominalschmerz*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



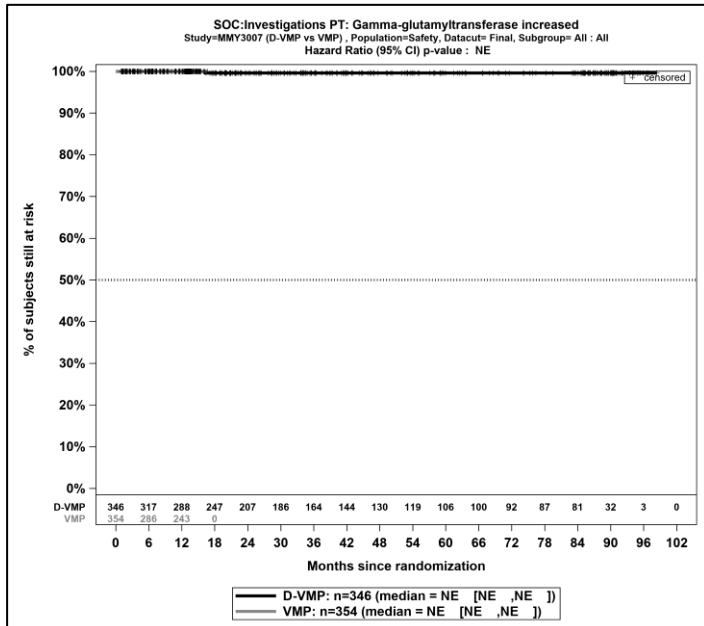
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Rektalblutung*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



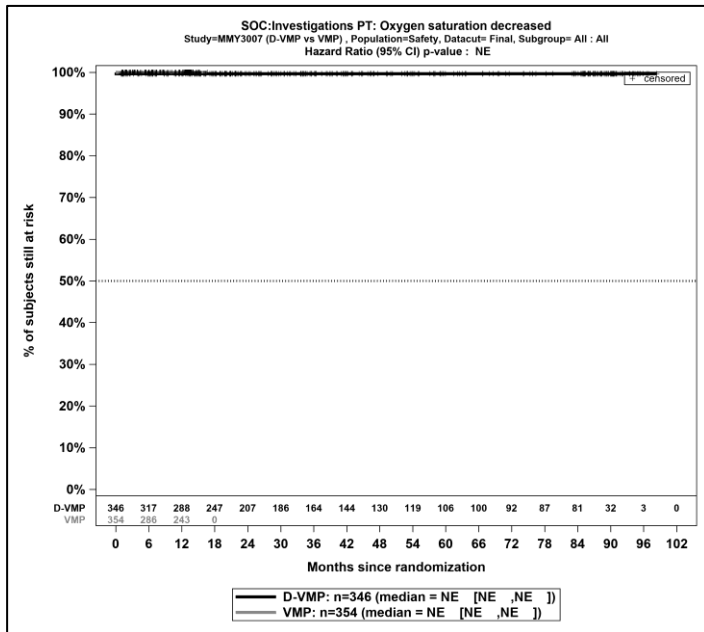
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Ulzerative Gastritis*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



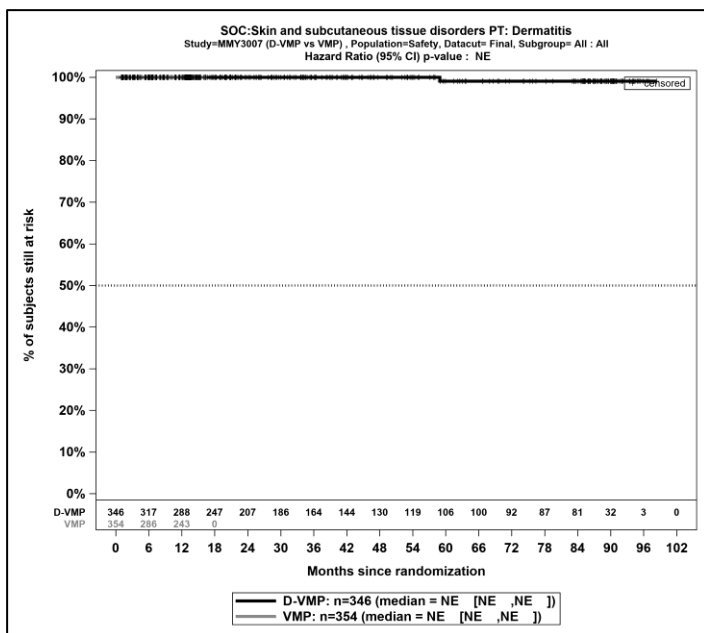
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Erbrechen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



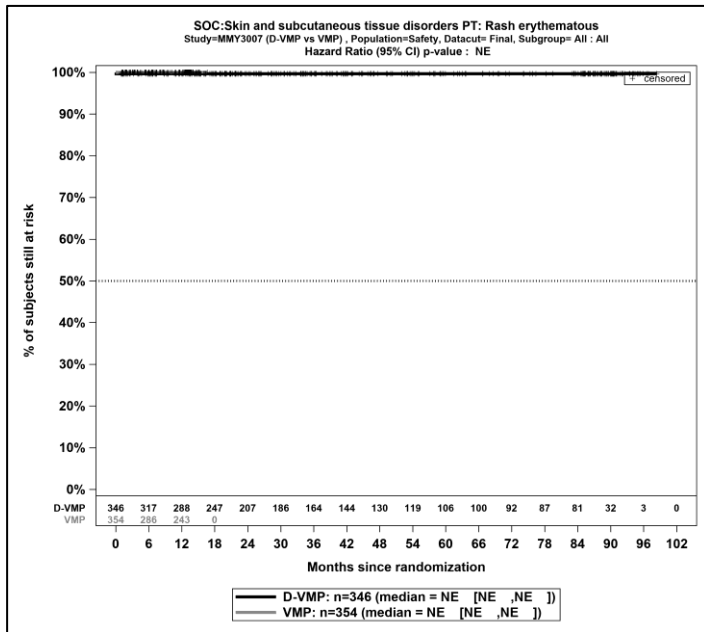
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Gamma-Glutamyltransferase erhöht*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



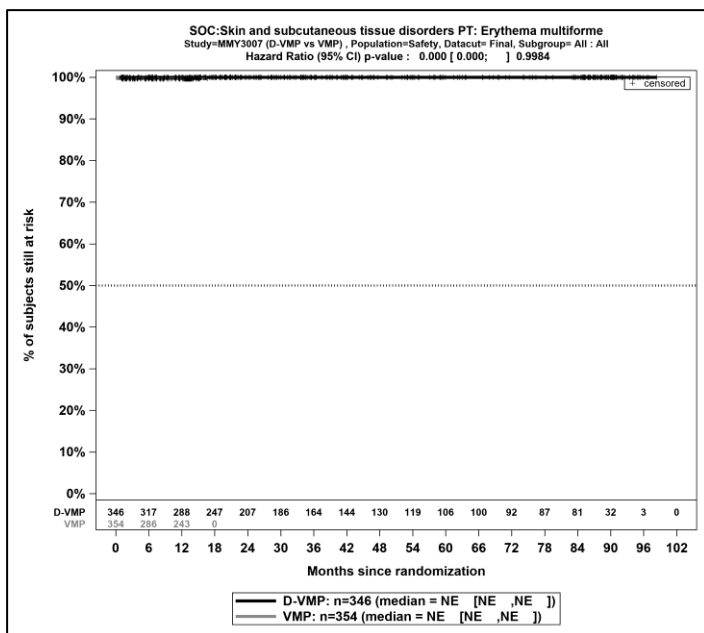
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Sauerstoffsättigung erniedrigt*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



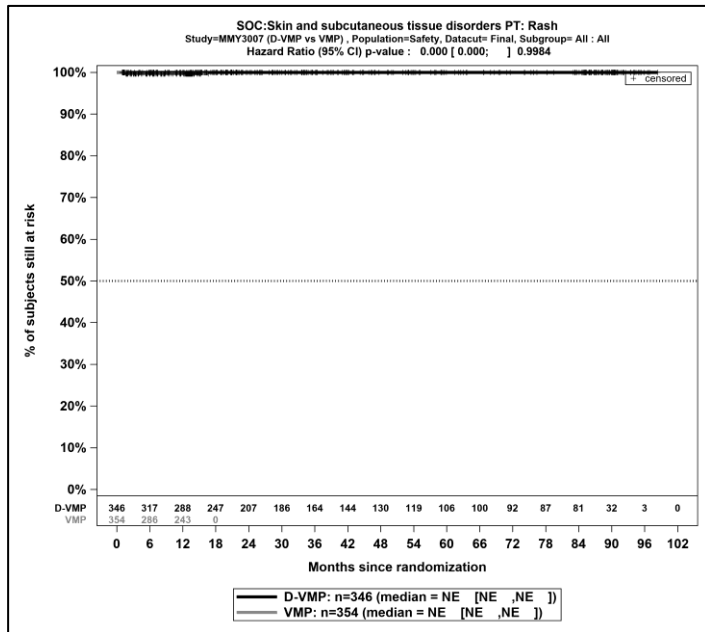
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Dermatitis*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



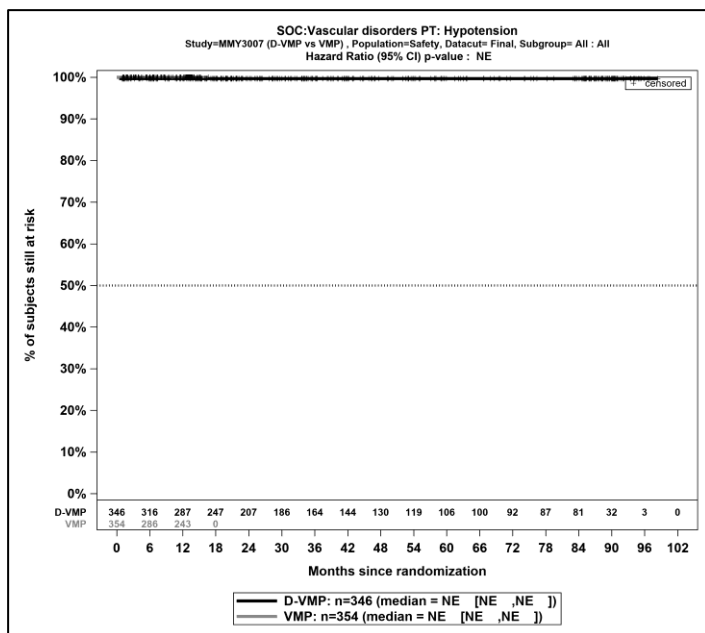
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Erythematöser Hautausschlag*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



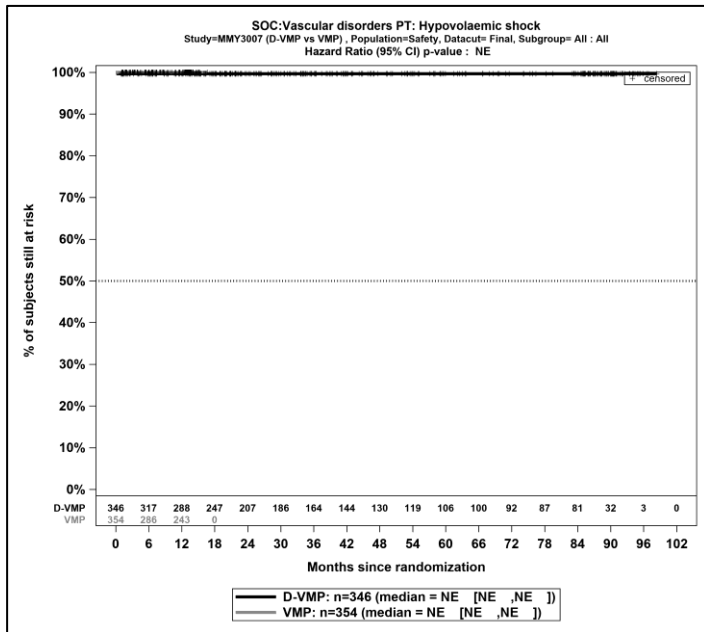
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Erythema multiforme*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



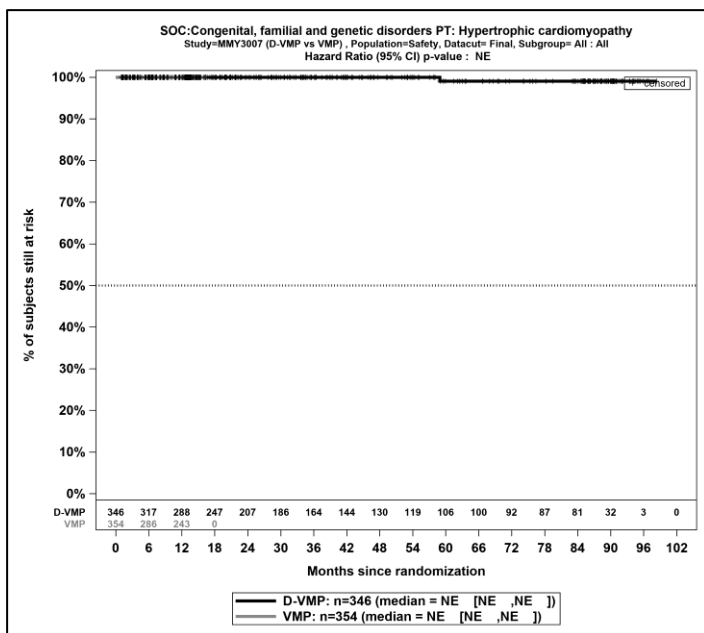
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Ausschlag*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



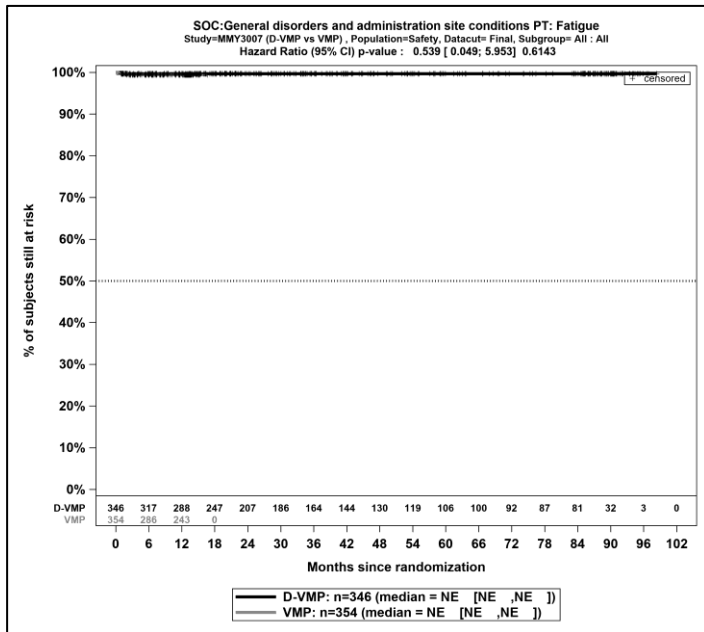
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Hypotonie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



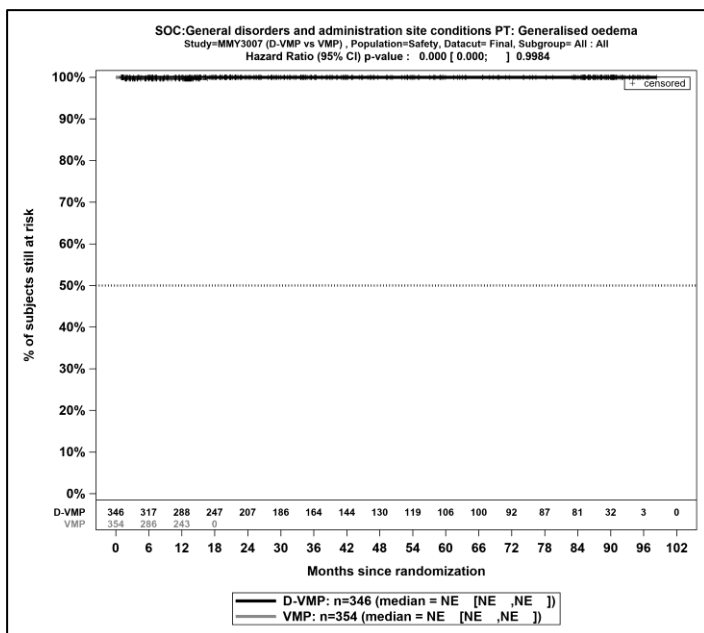
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Hypovolämischer Schock*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



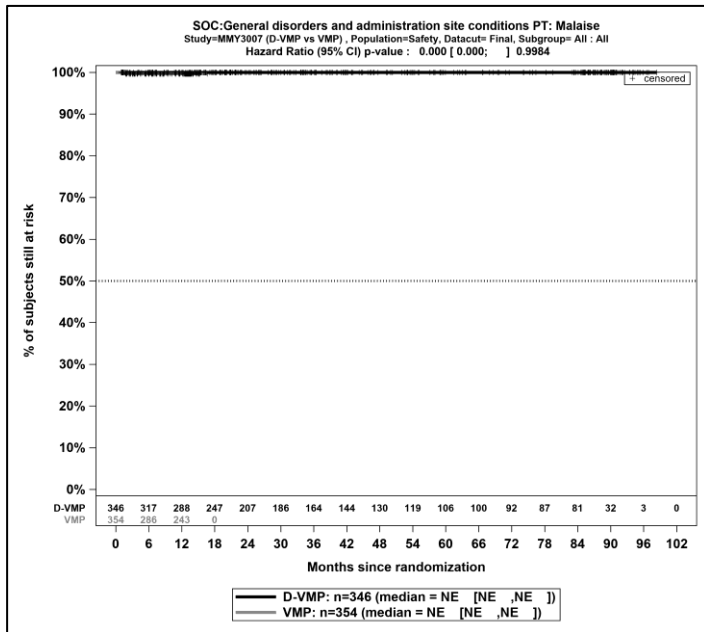
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Hypertrophische Kardiomyopathie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



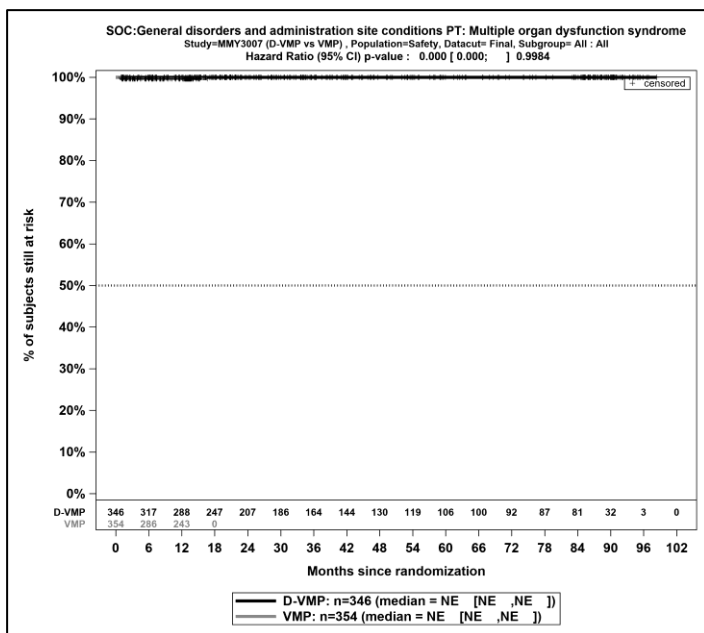
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente) – PT Ermüdung*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



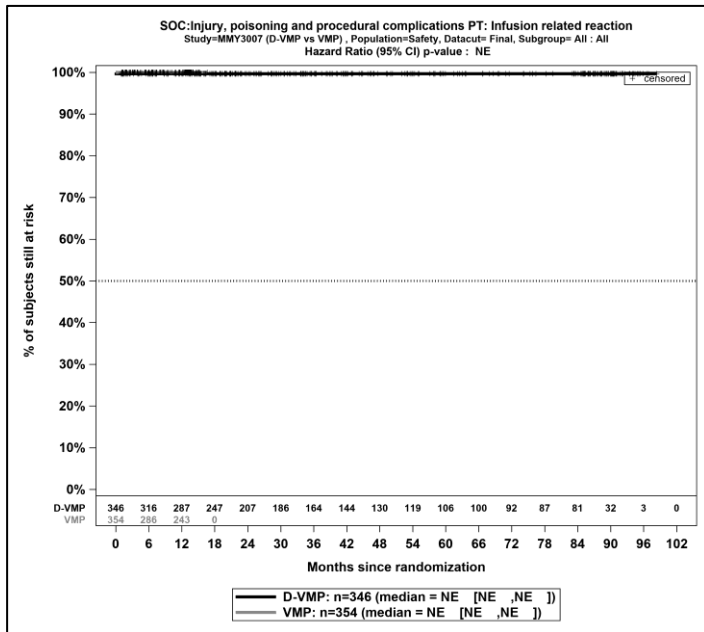
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente) – PT Generalisiertes Ödem*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



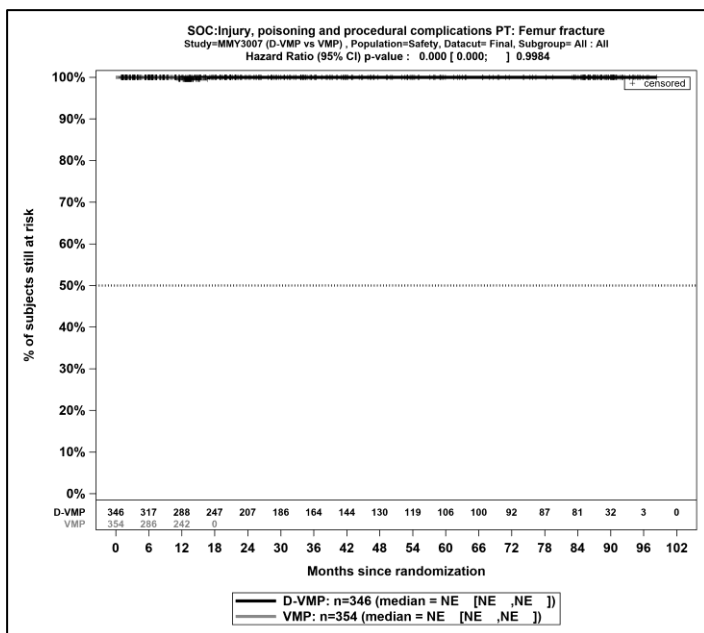
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Unwohlsein*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



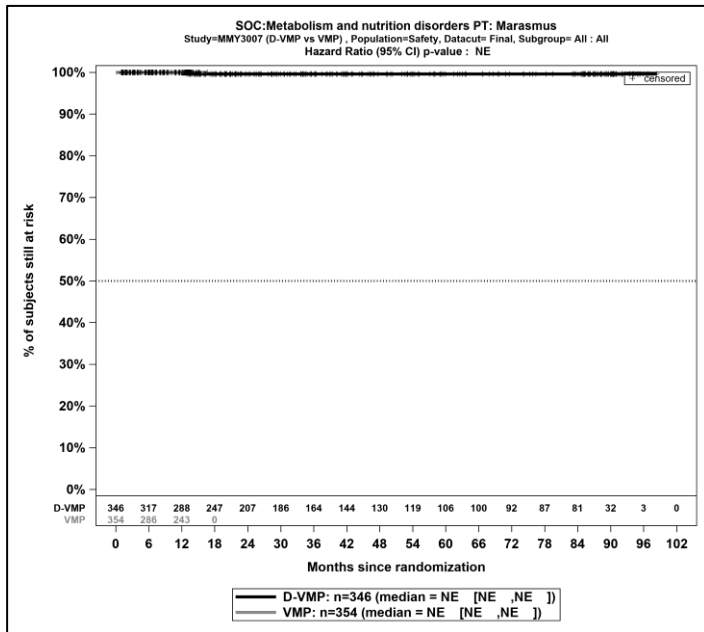
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Multiorgandysfunktionssyndrom*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



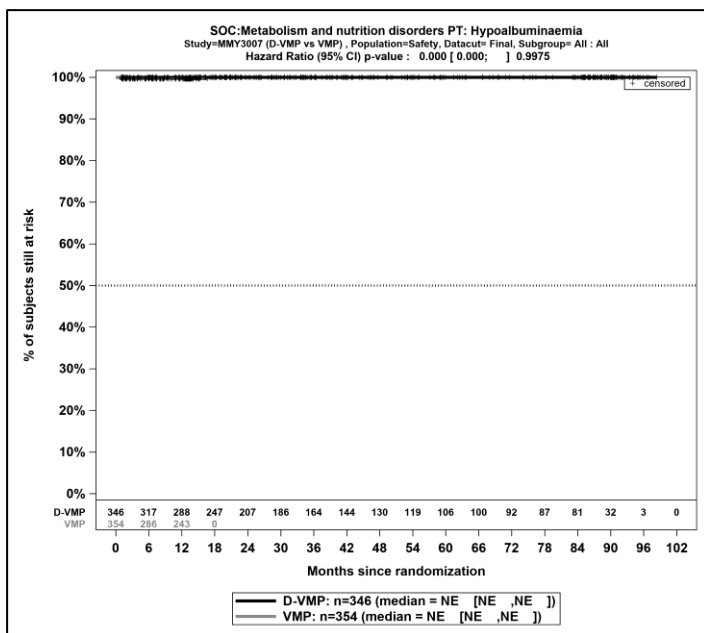
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



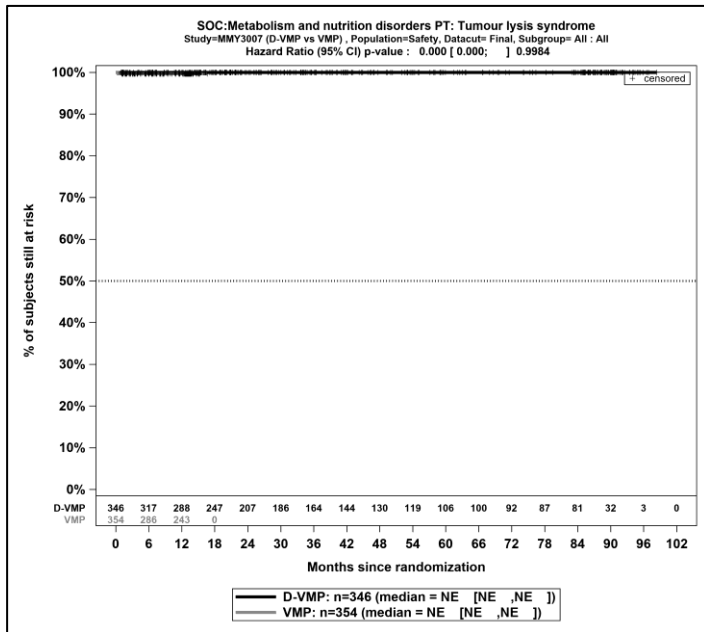
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Oberschenkelfraktur*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



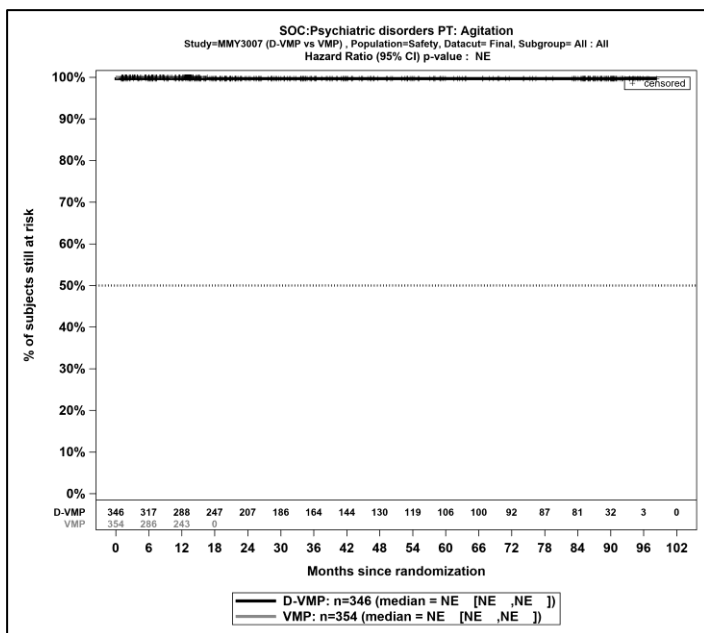
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Marasmus*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



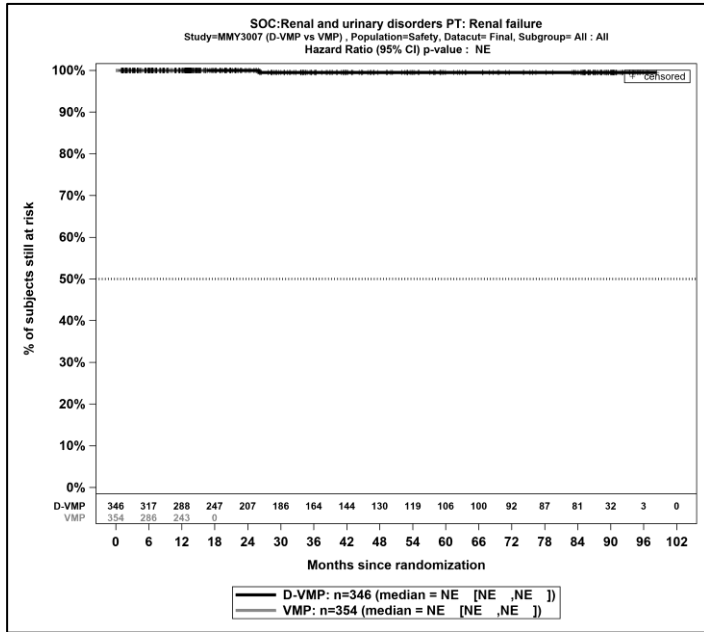
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Hypoalbuminämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



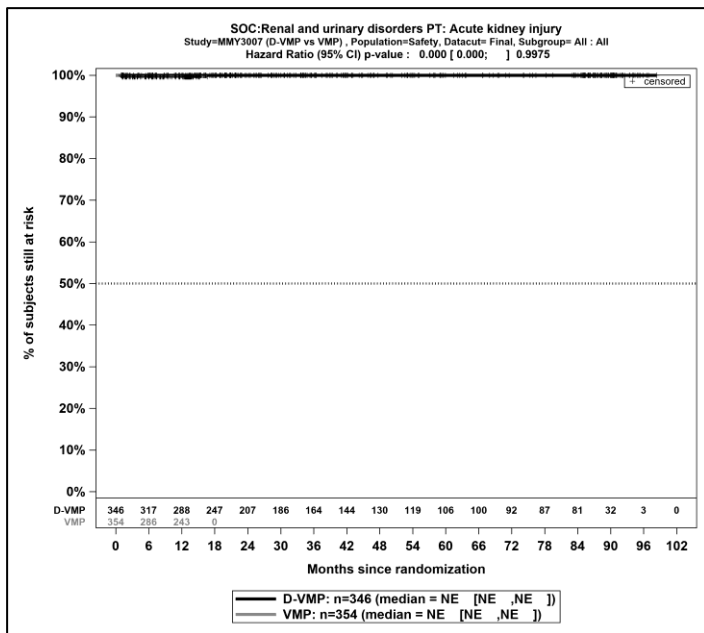
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Tumorlysesyndrom*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



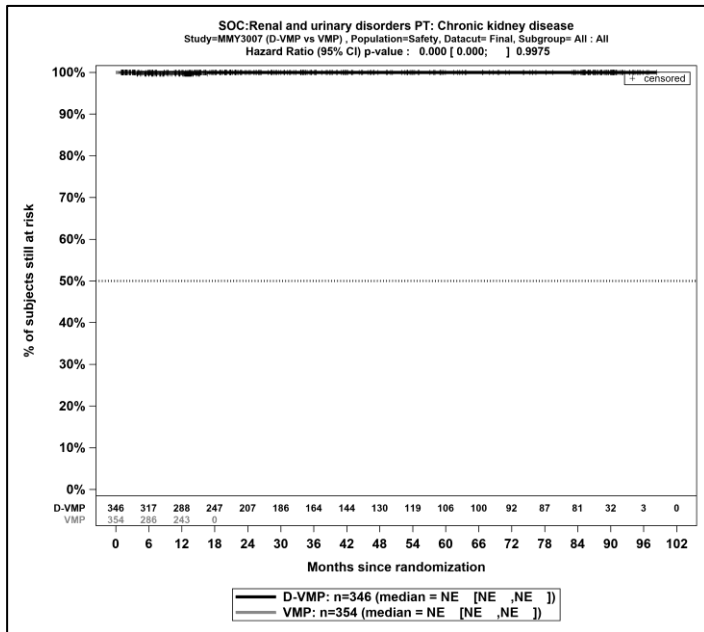
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Agitiertheit*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



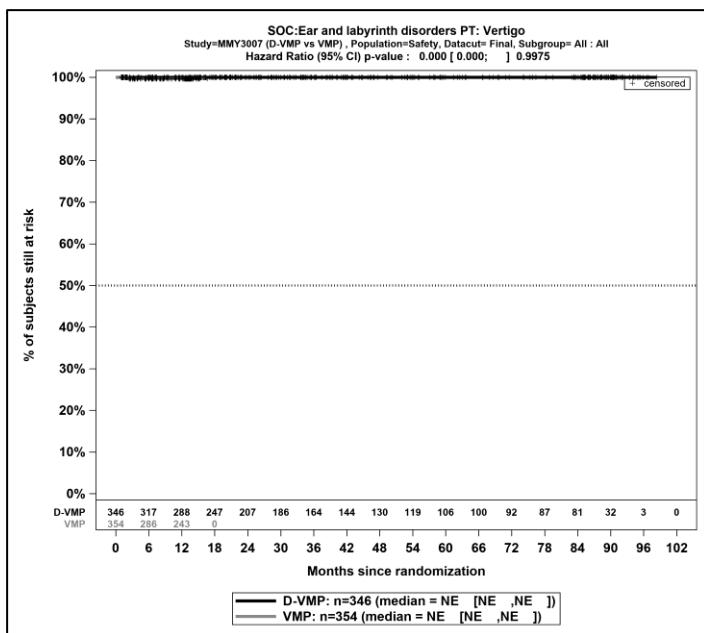
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Nierenversagen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Akute Nierenschädigung*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie *ALCYONE*



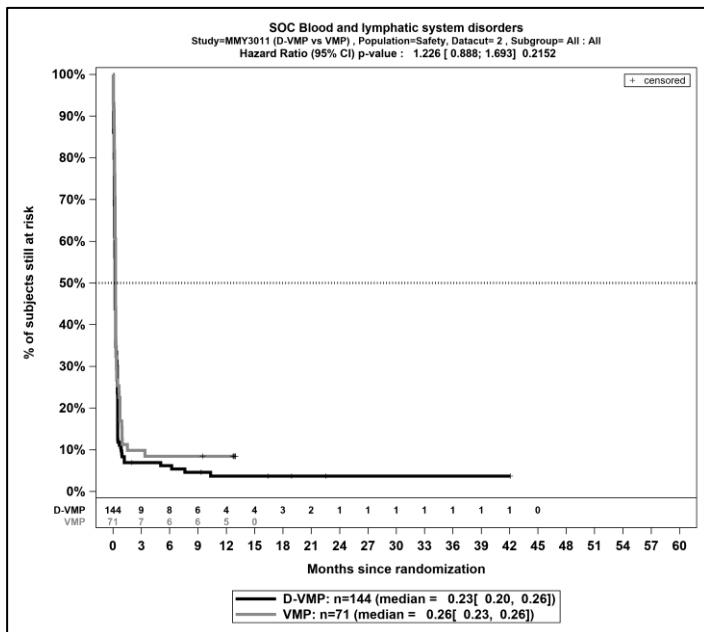
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Chronische Nierenerkrankung*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE



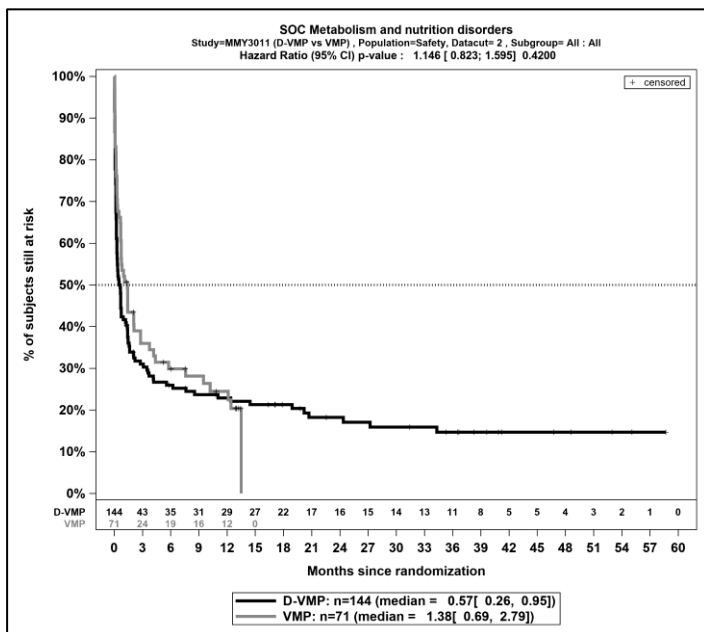
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - PT *Vertigo*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie ALCYONE

Studie OCTANS

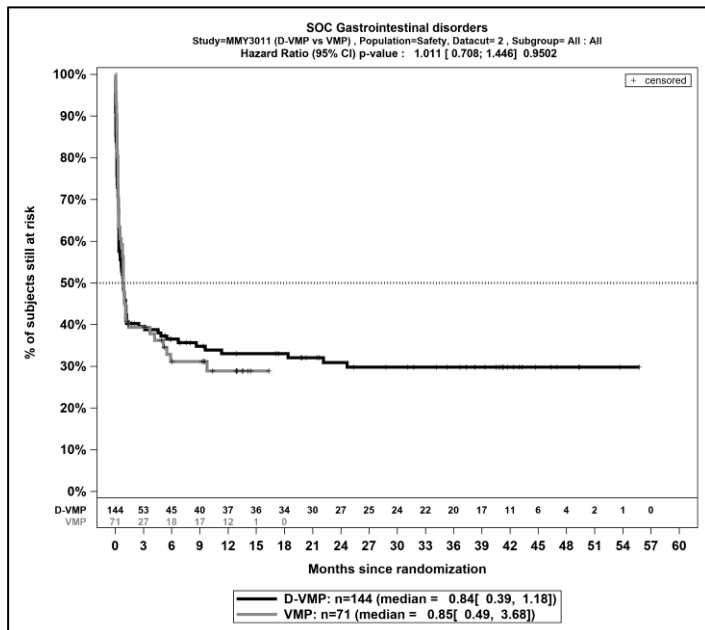
Systemorganklassen



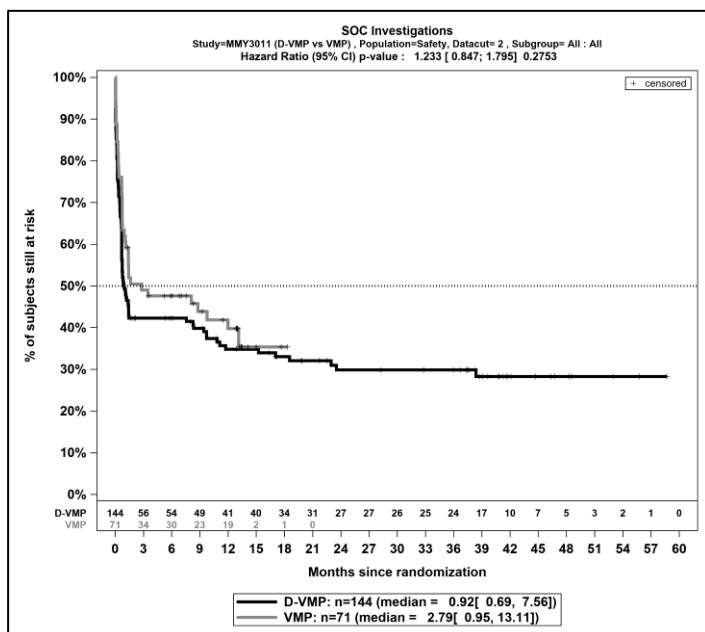
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



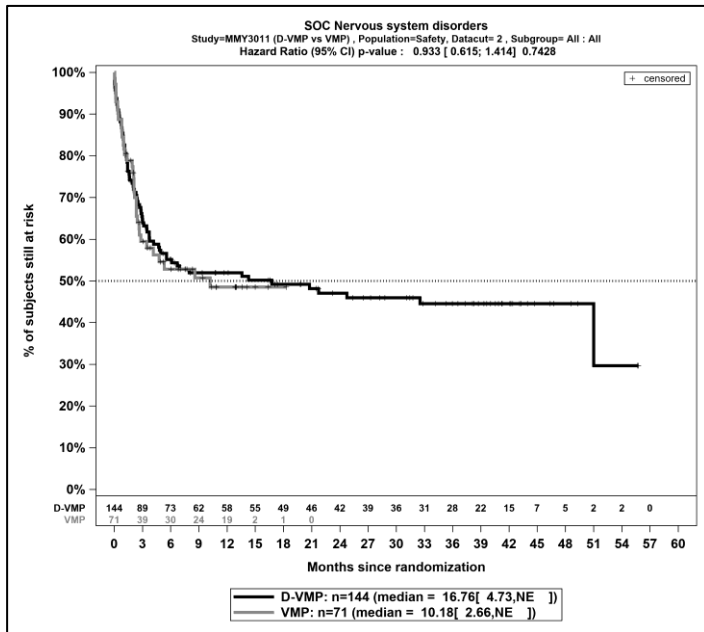
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



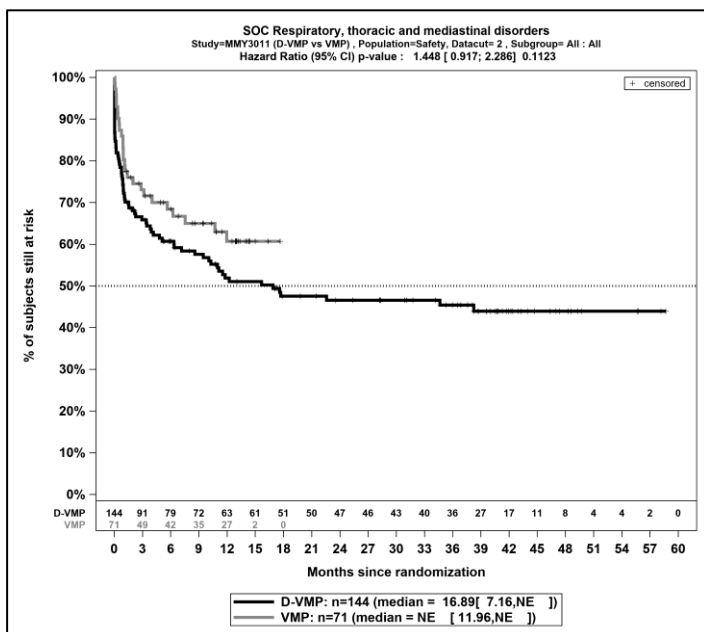
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



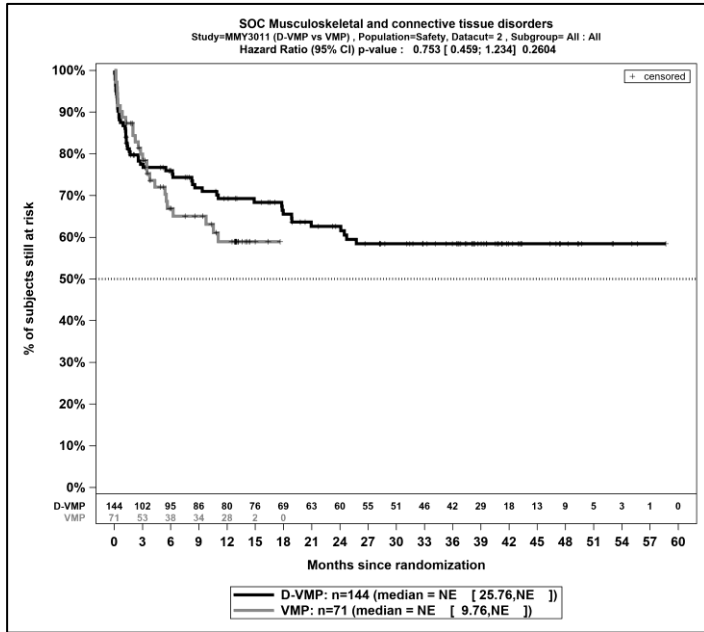
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Untersuchungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



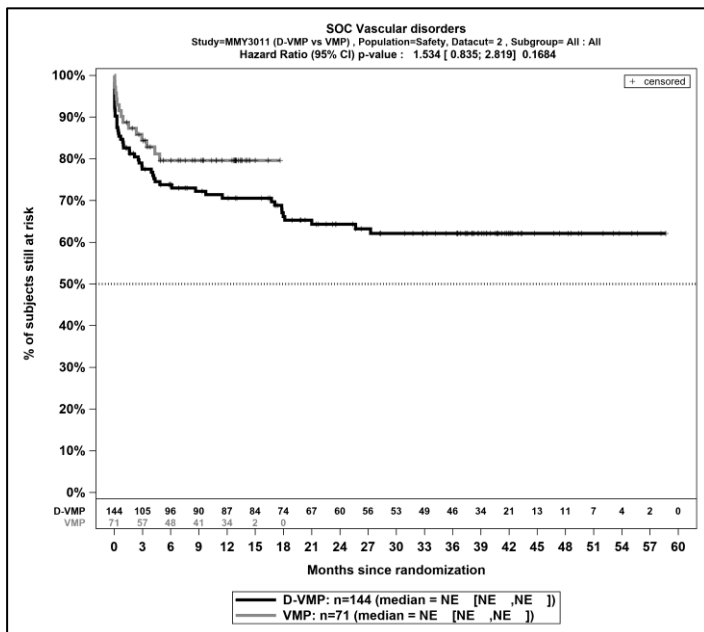
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



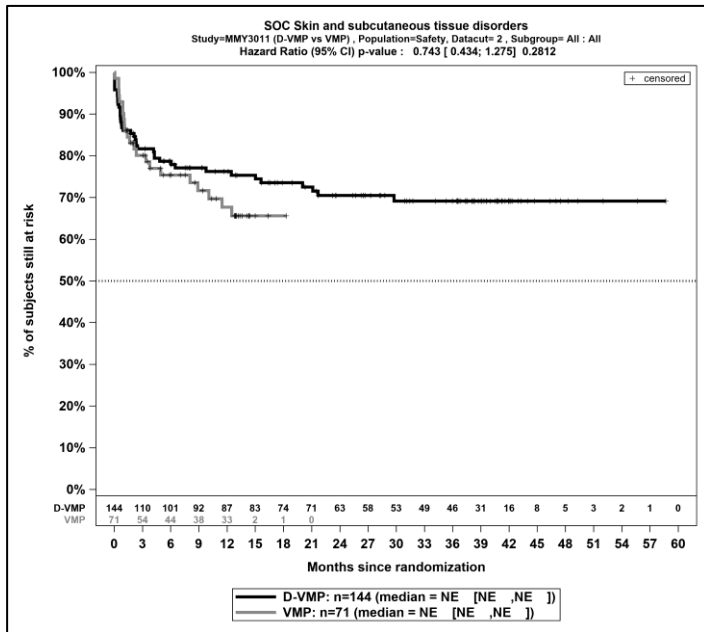
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



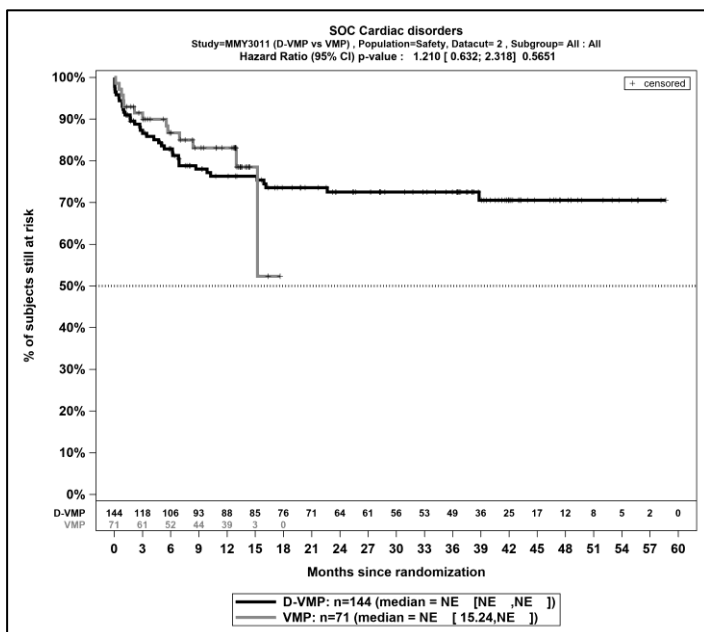
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



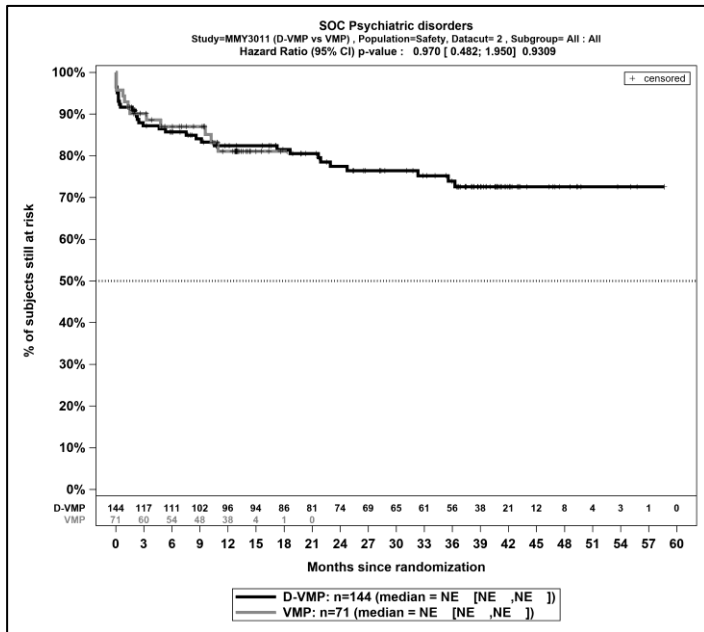
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Gefäßerkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



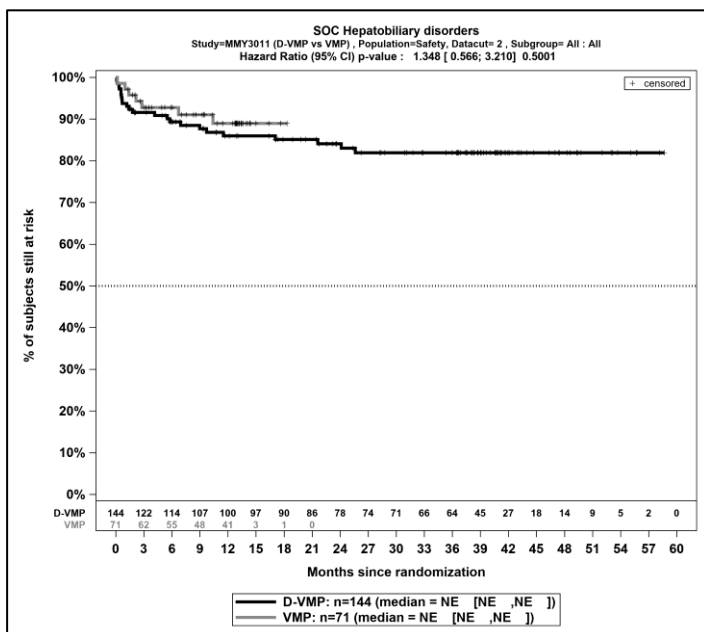
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



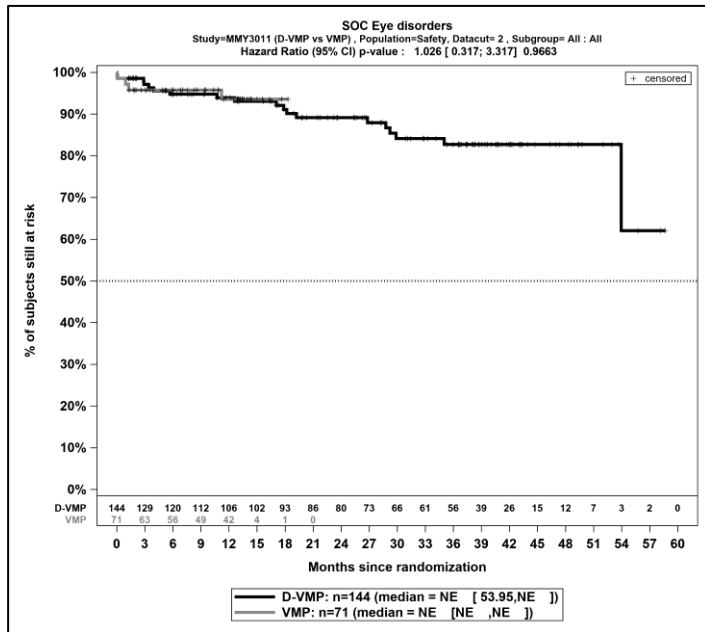
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Herzerkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



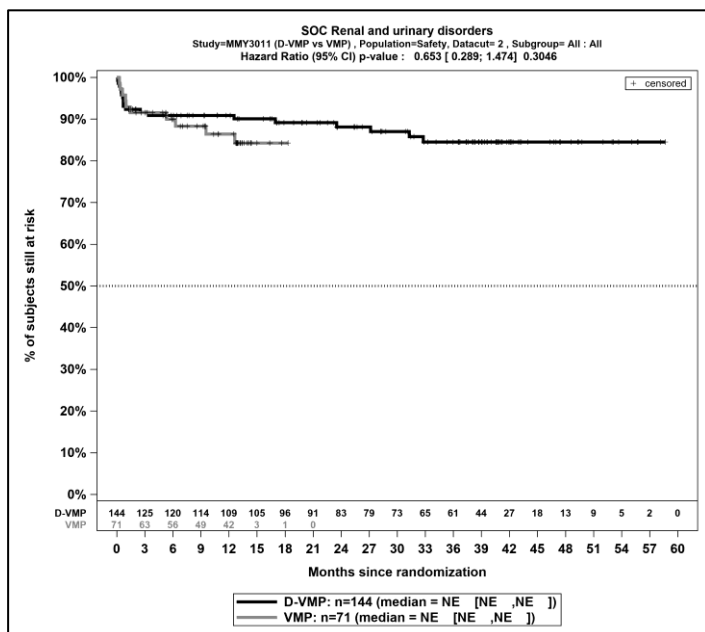
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Psychiatrische Erkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



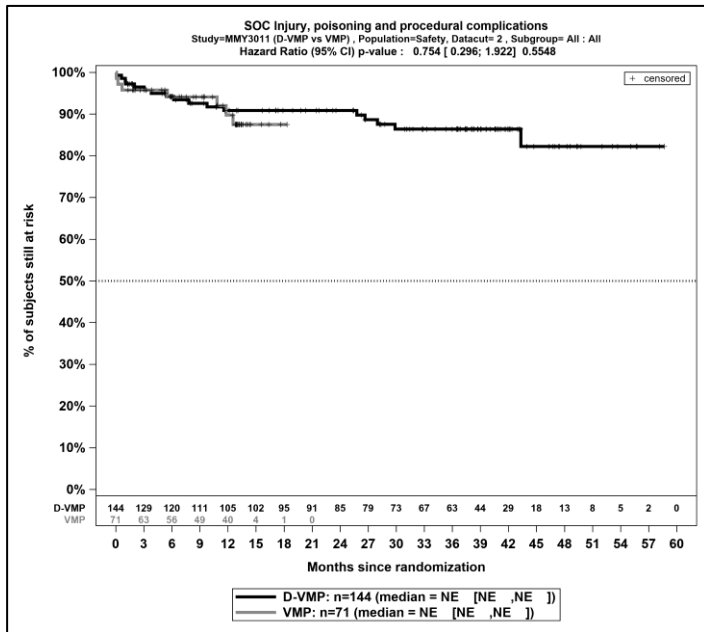
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Leber- und Gallenerkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



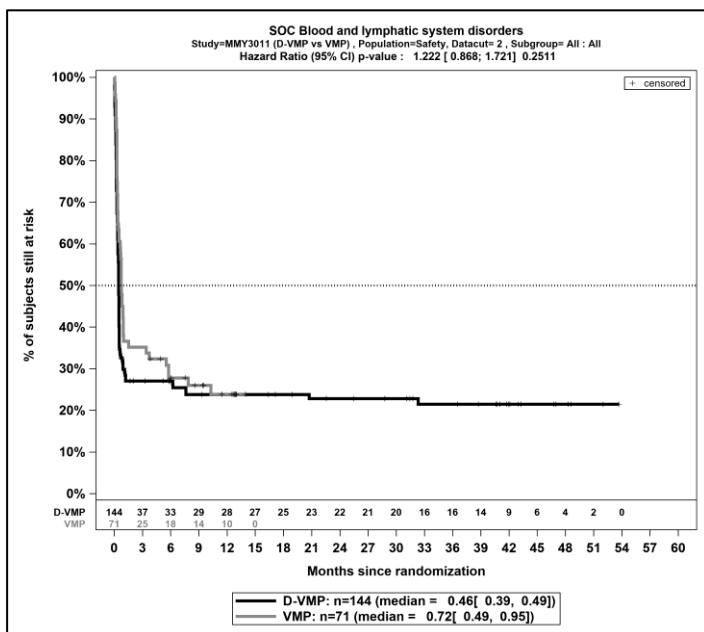
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC *Augenerkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



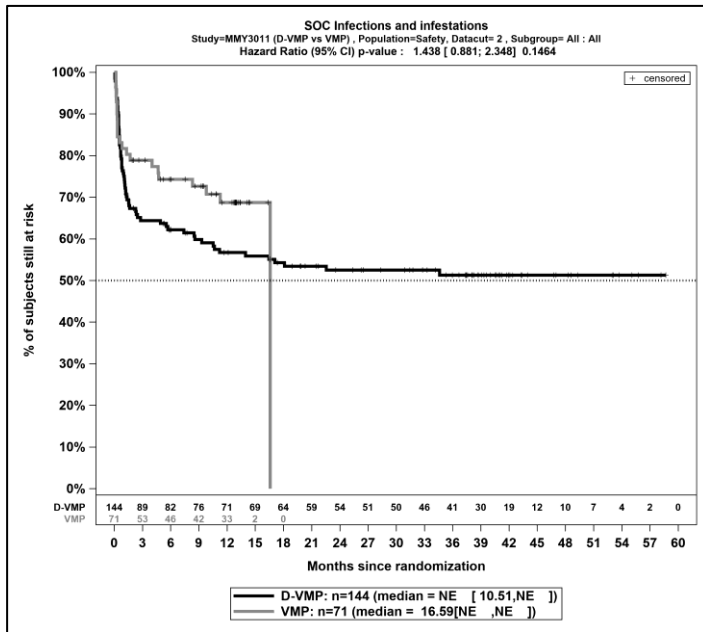
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* - SOC *Erkrankungen der Nieren und Harnwege*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



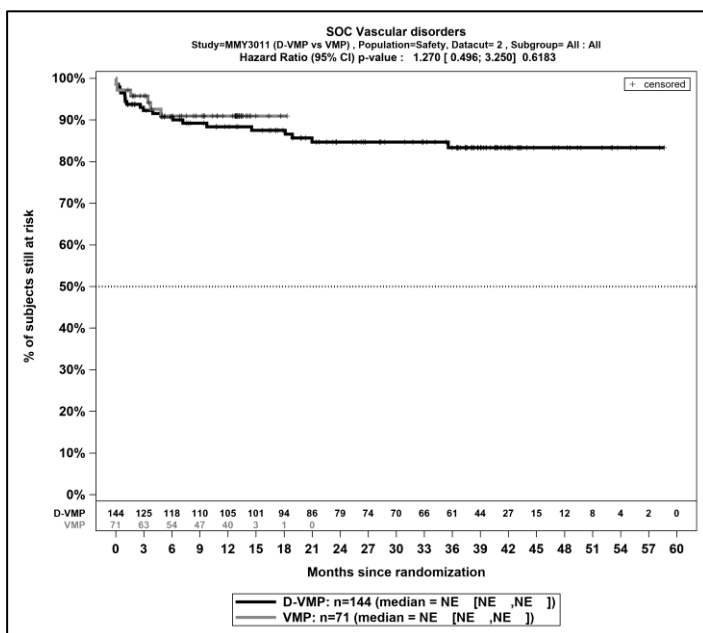
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



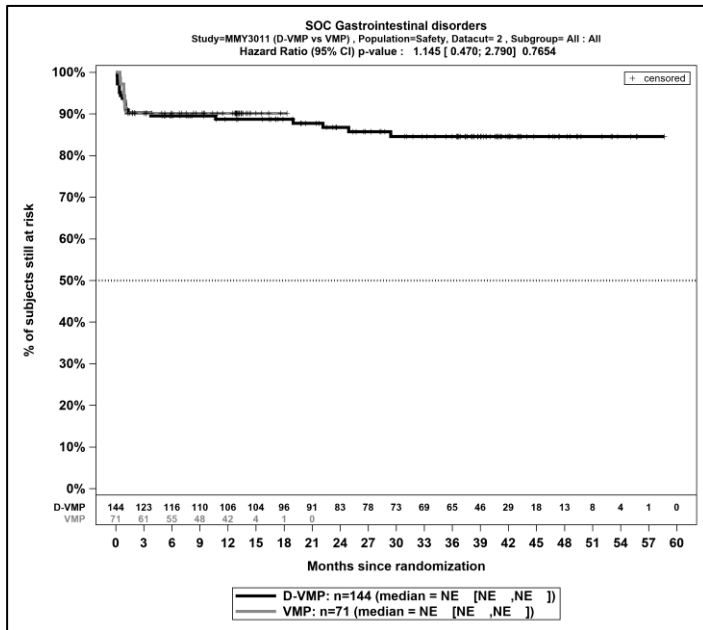
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



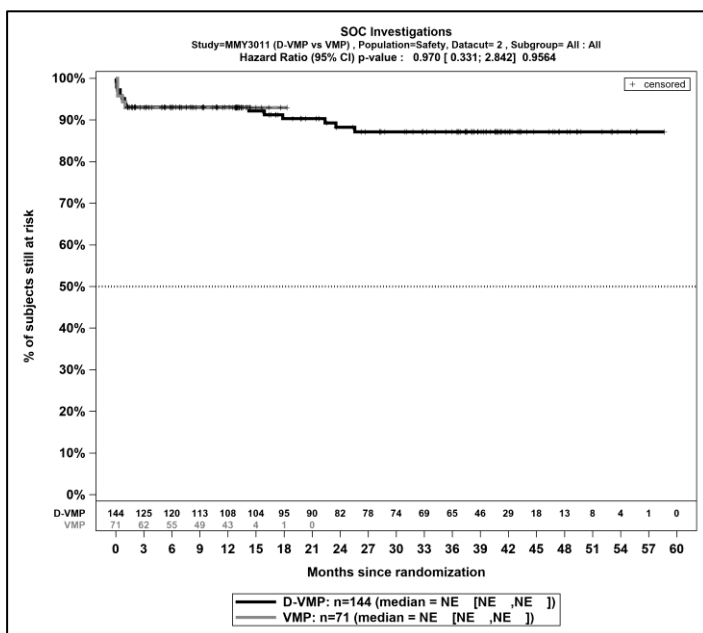
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



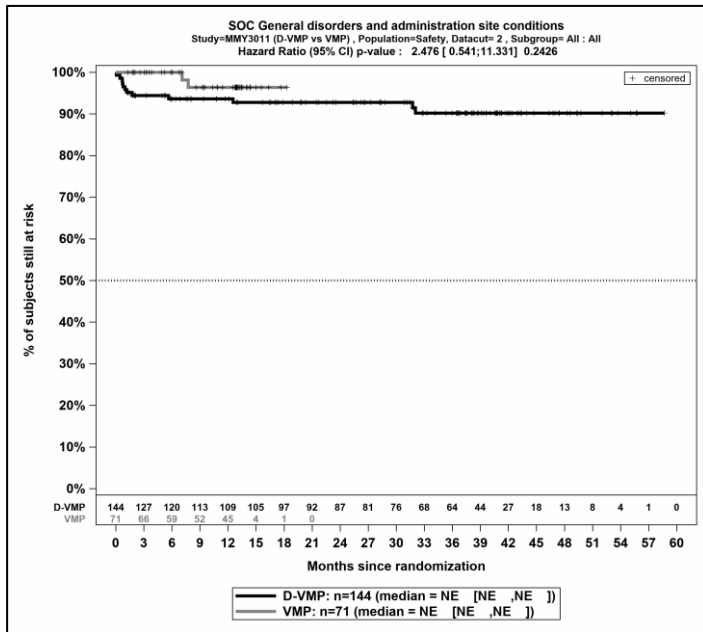
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE - SOC Gefäßerkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



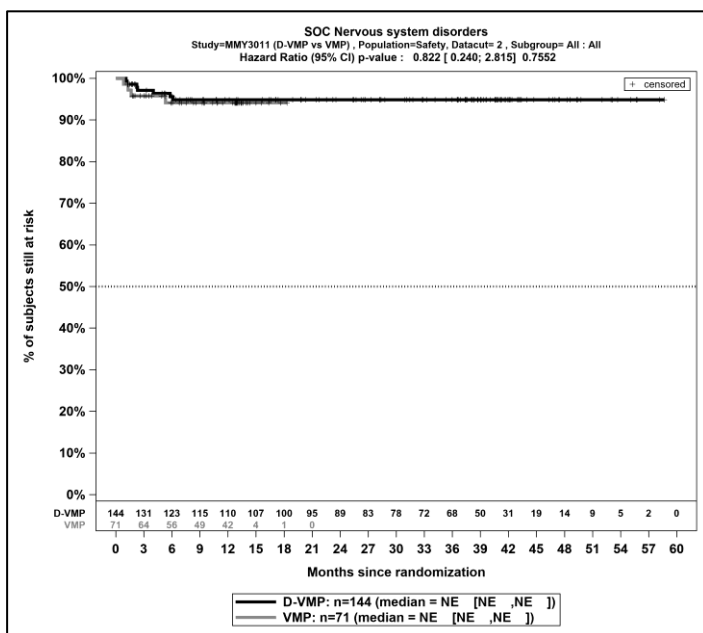
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



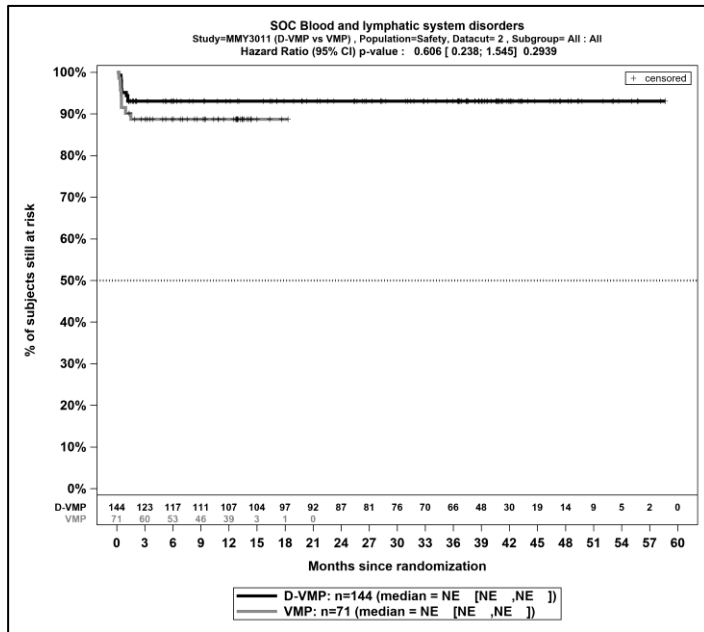
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE - SOC Untersuchungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



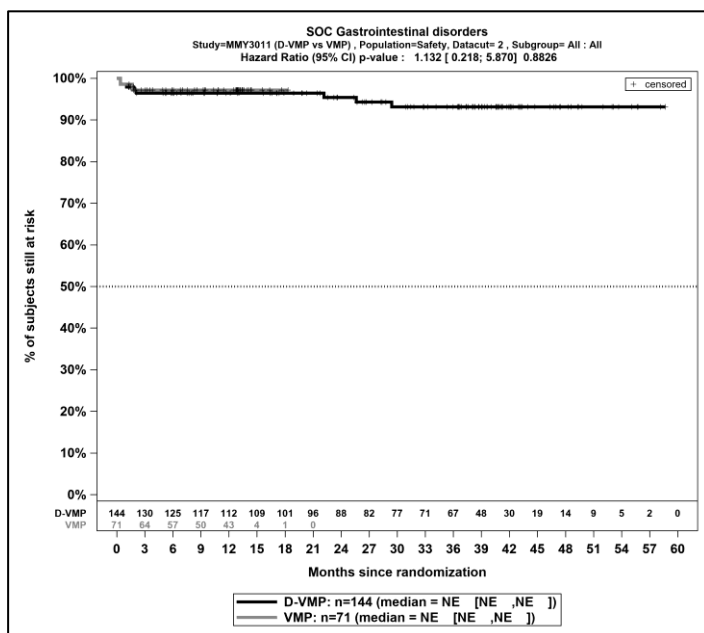
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



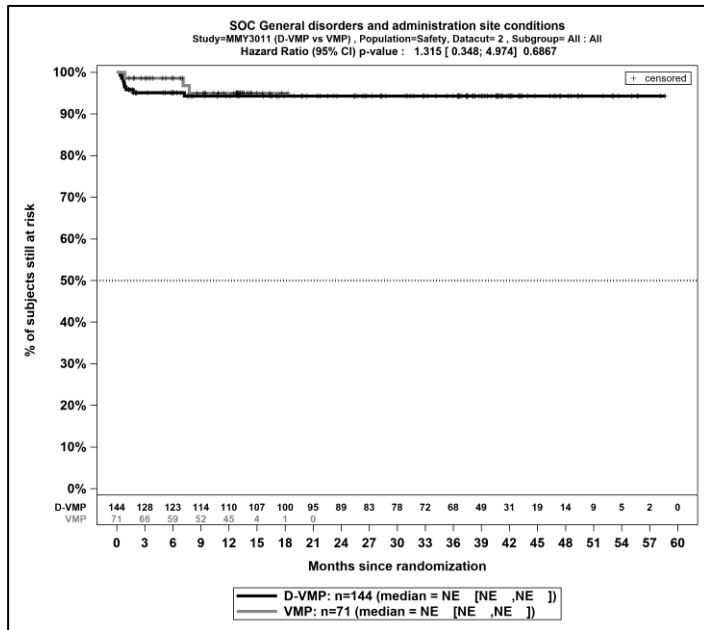
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



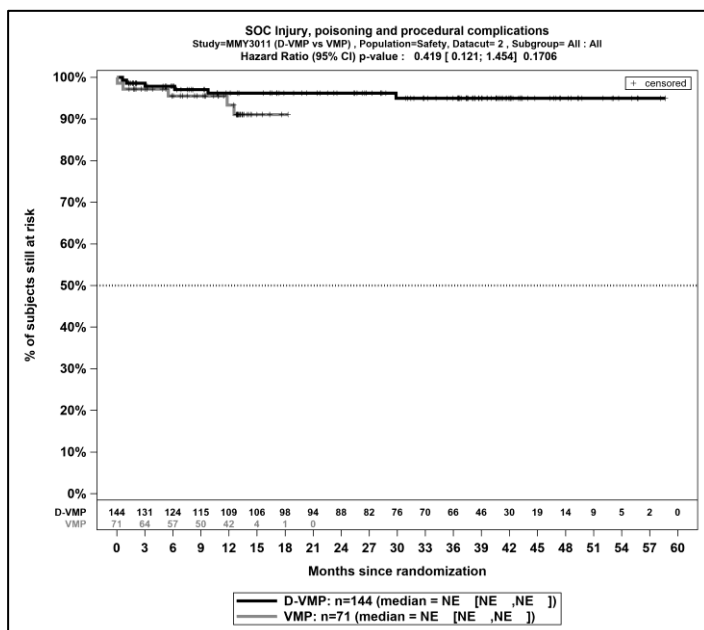
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



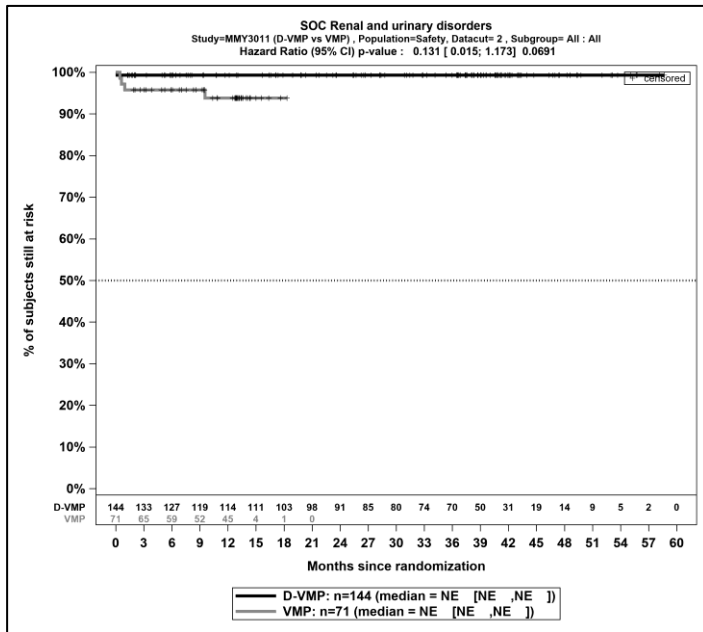
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



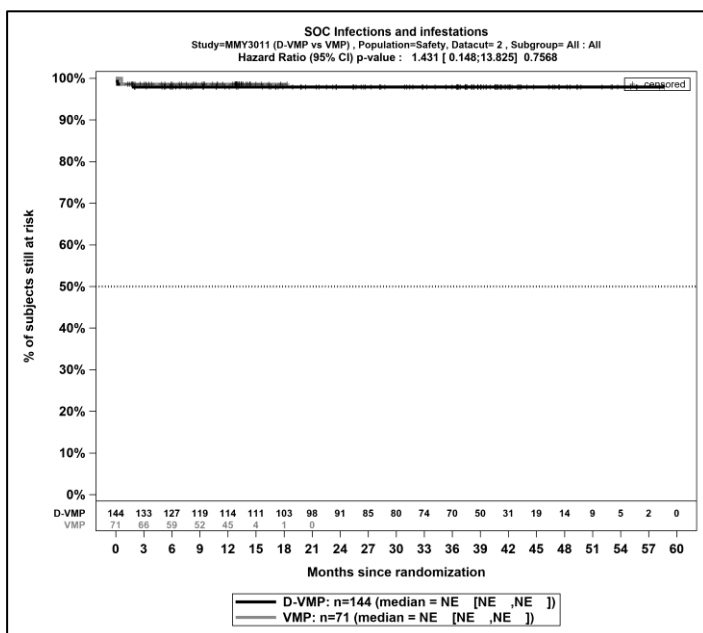
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



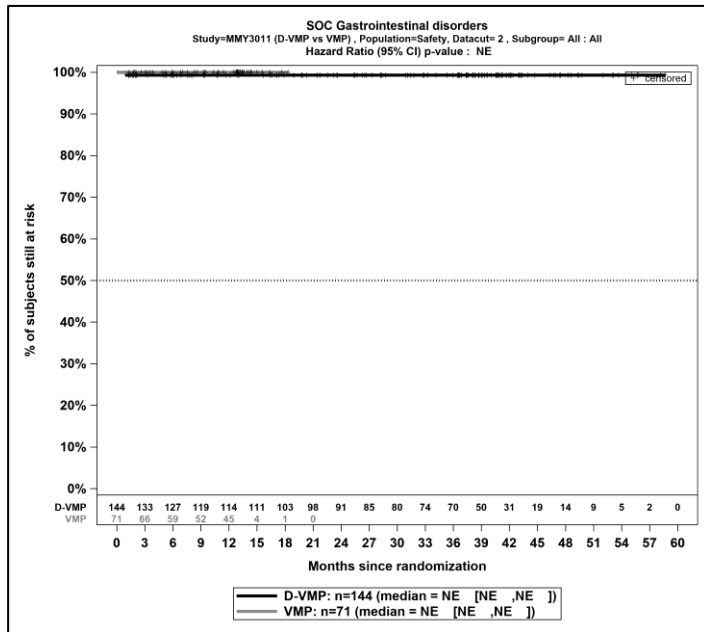
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



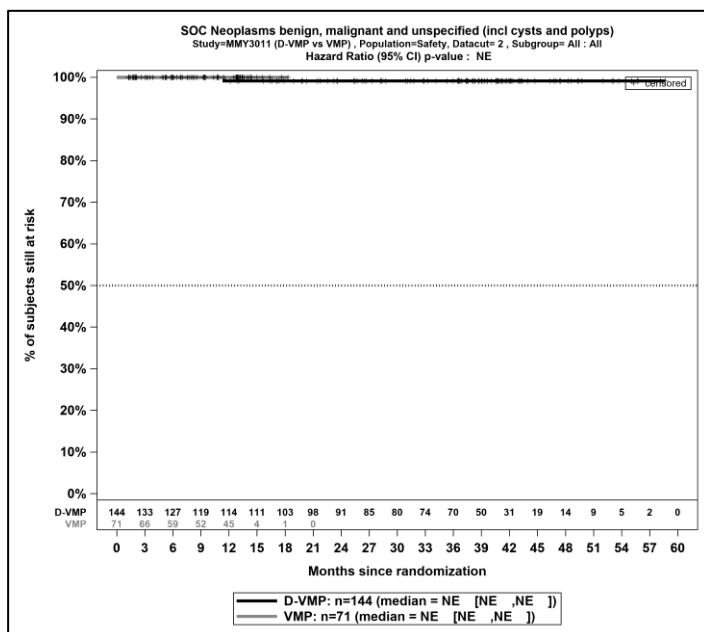
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



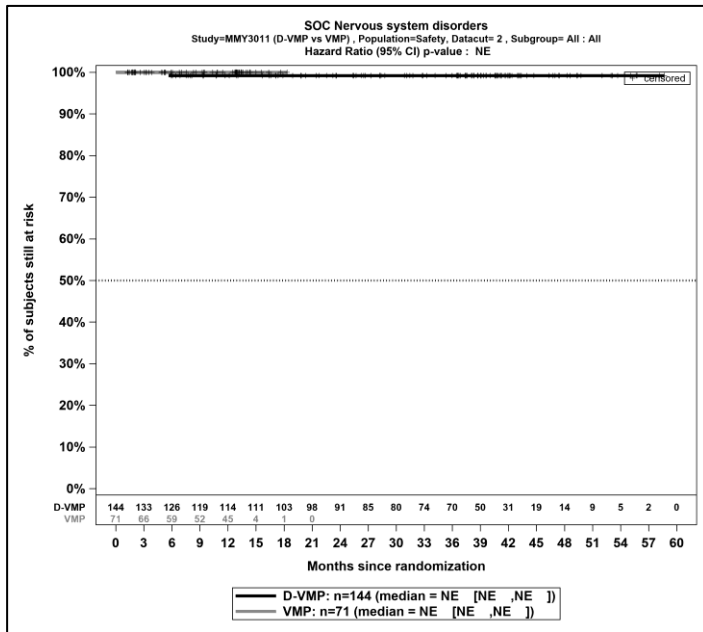
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



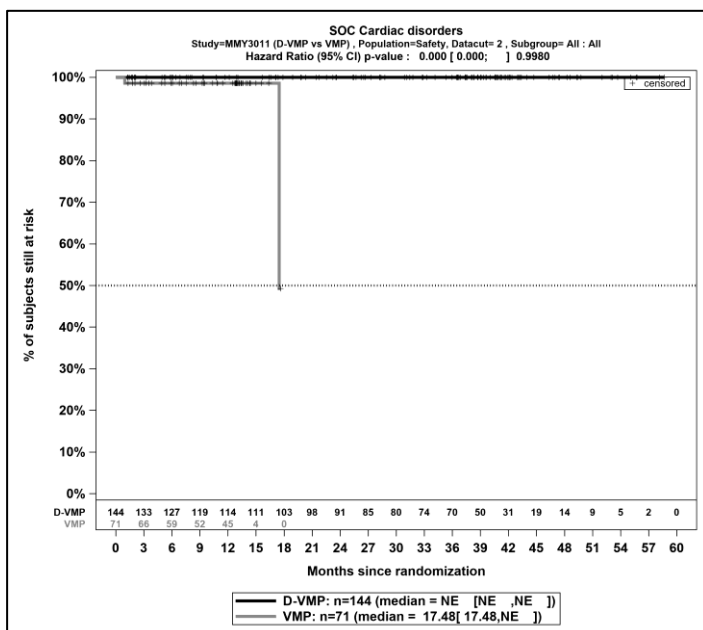
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



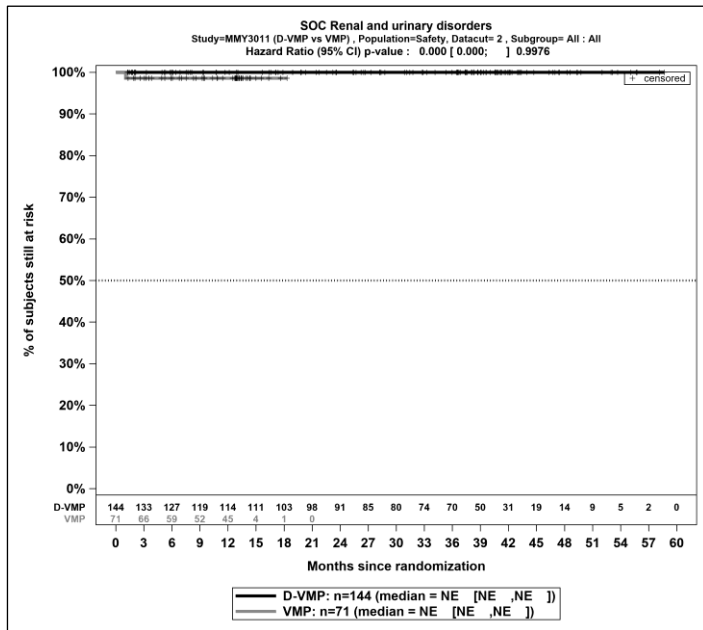
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



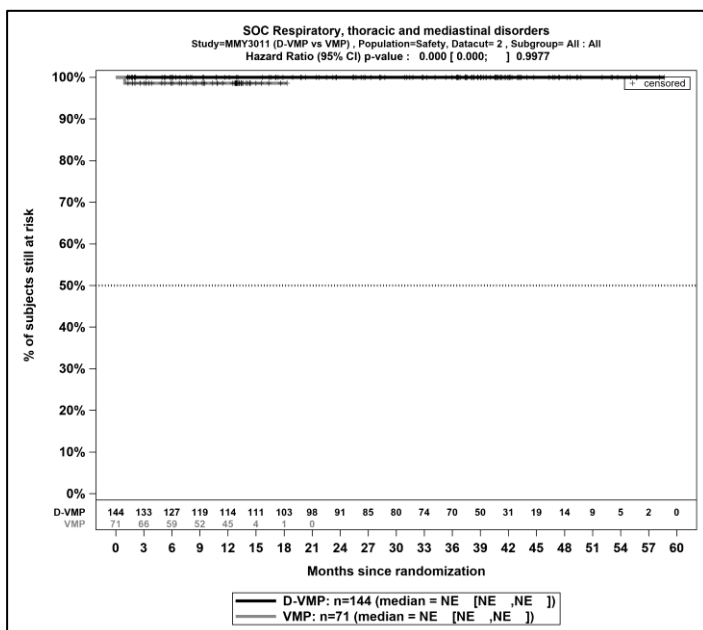
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC *Erkrankungen des Nervensystems*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



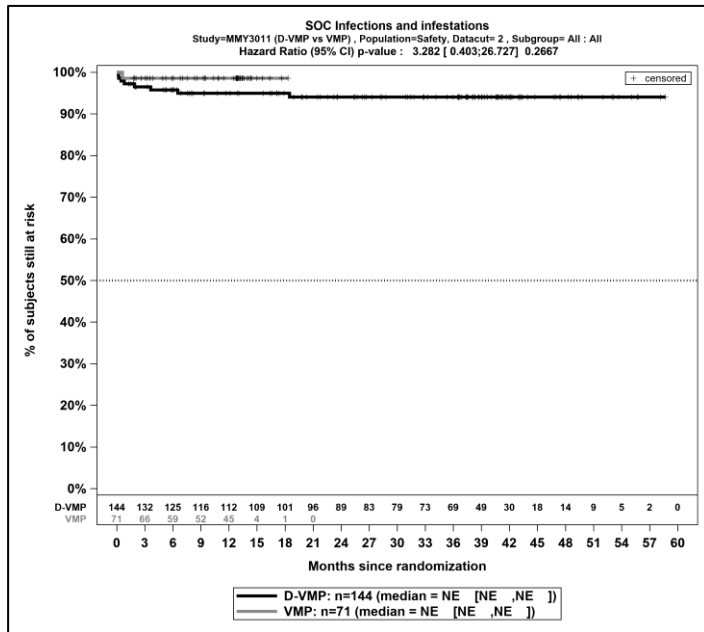
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC *Herzkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



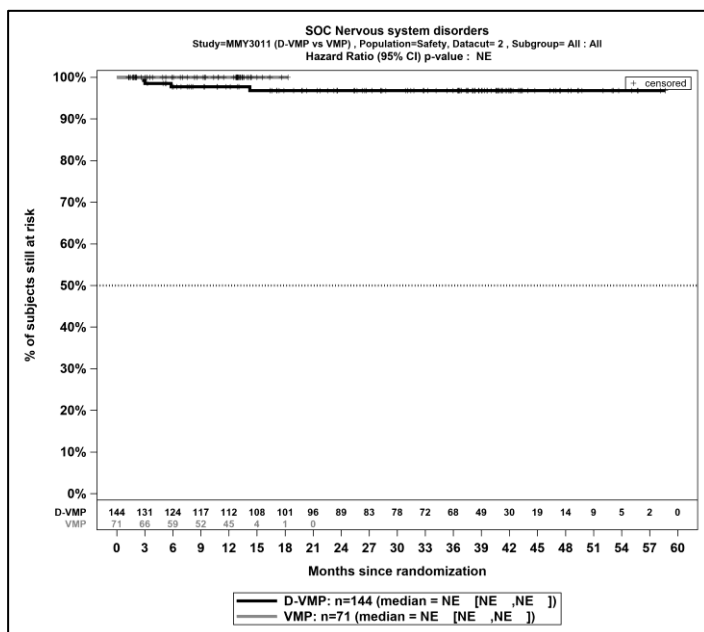
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



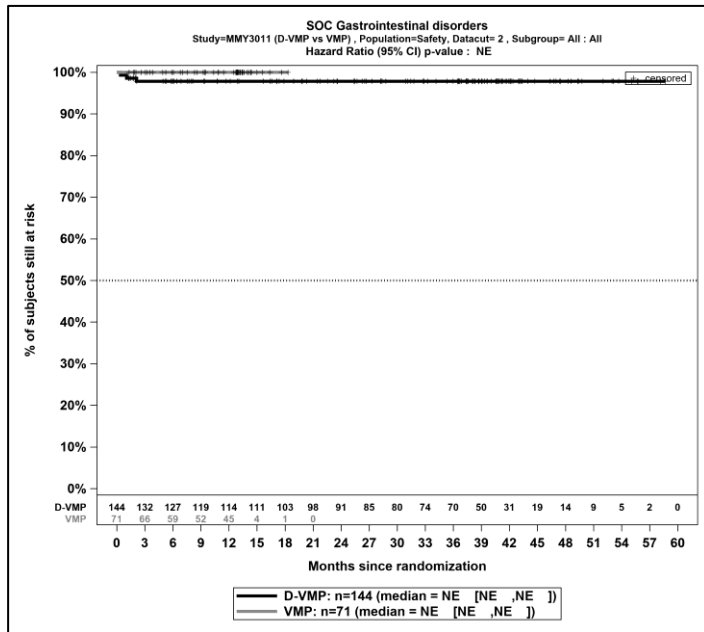
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



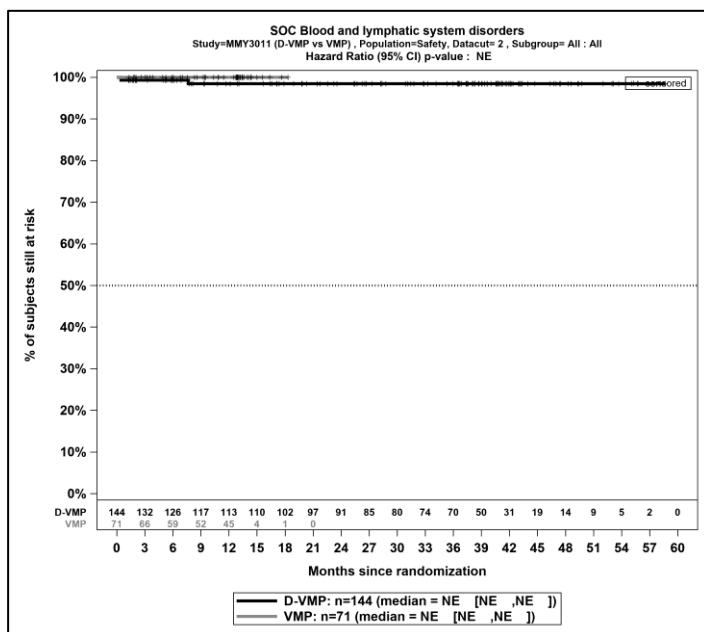
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



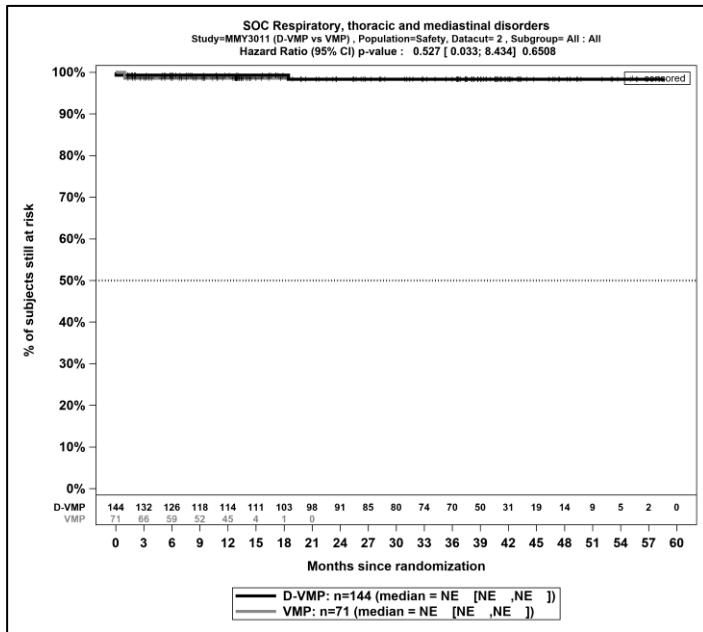
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



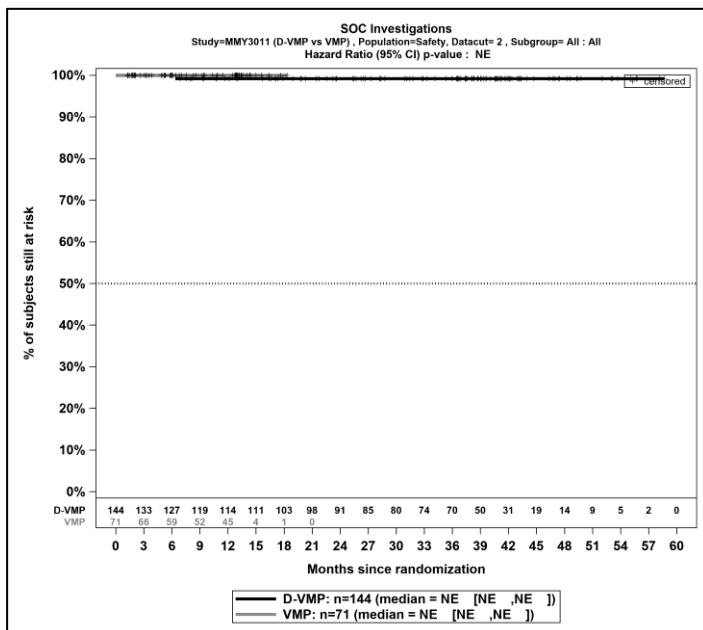
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



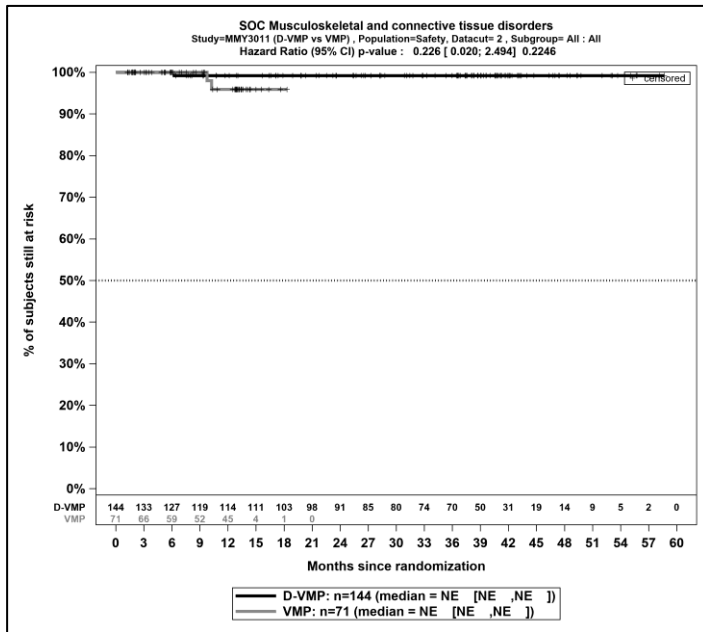
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



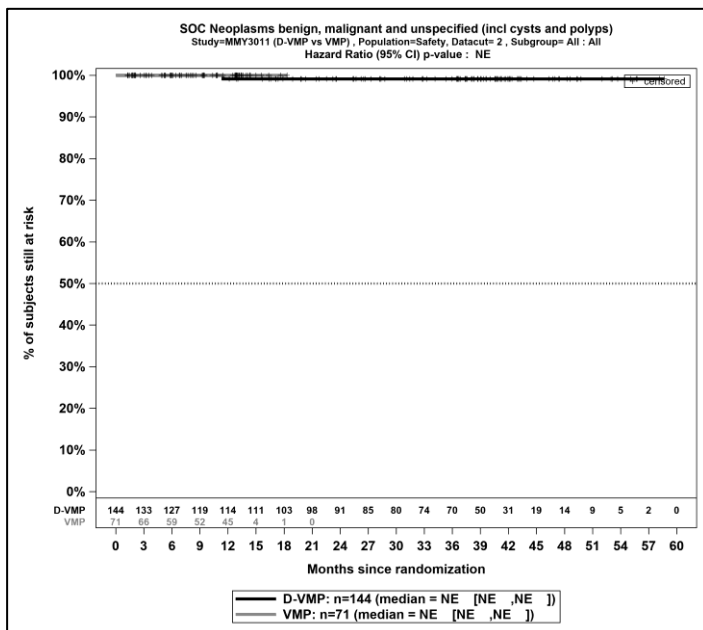
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



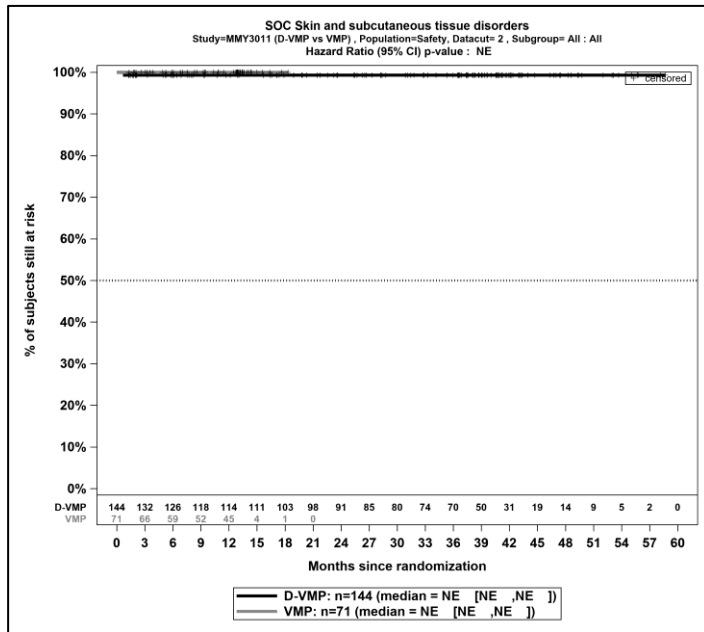
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - SOC Untersuchungen, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



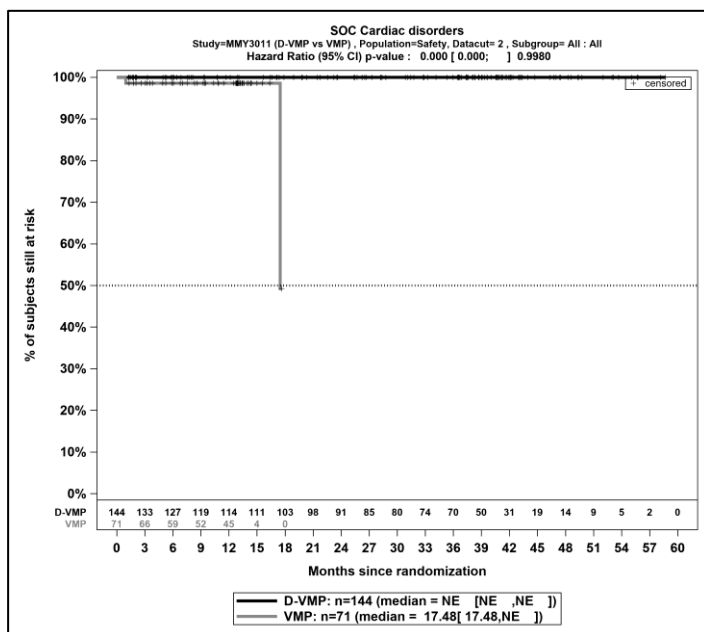
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



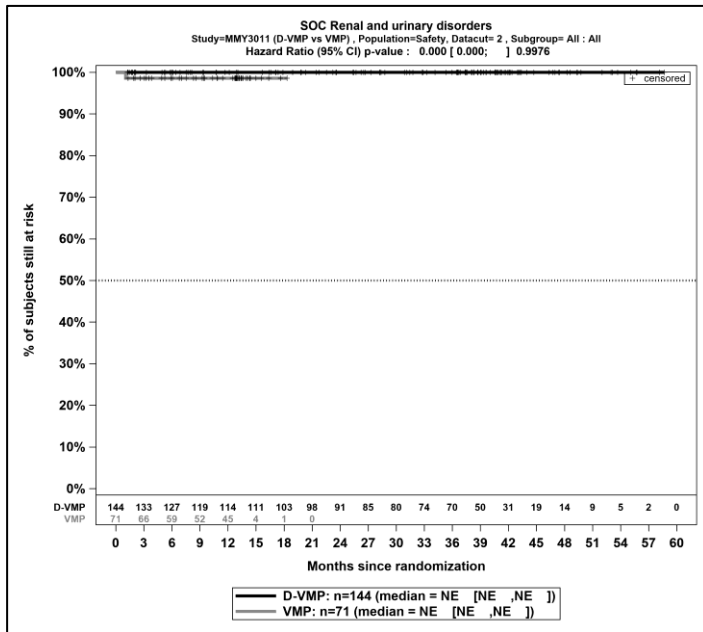
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - SOC *Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

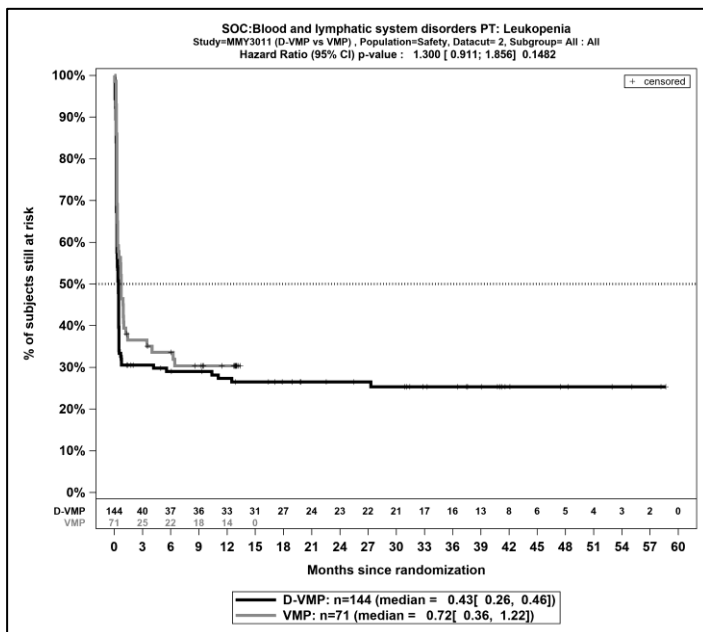


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - SOC *Herzerkrankungen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

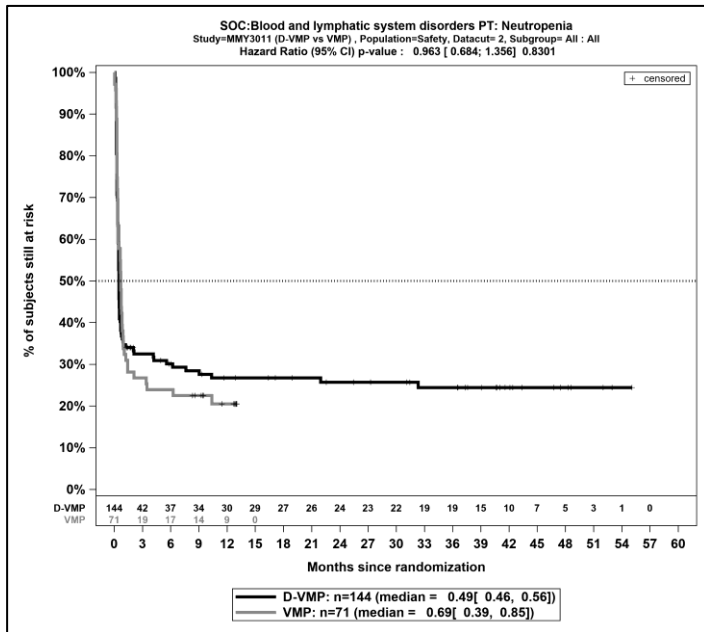


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

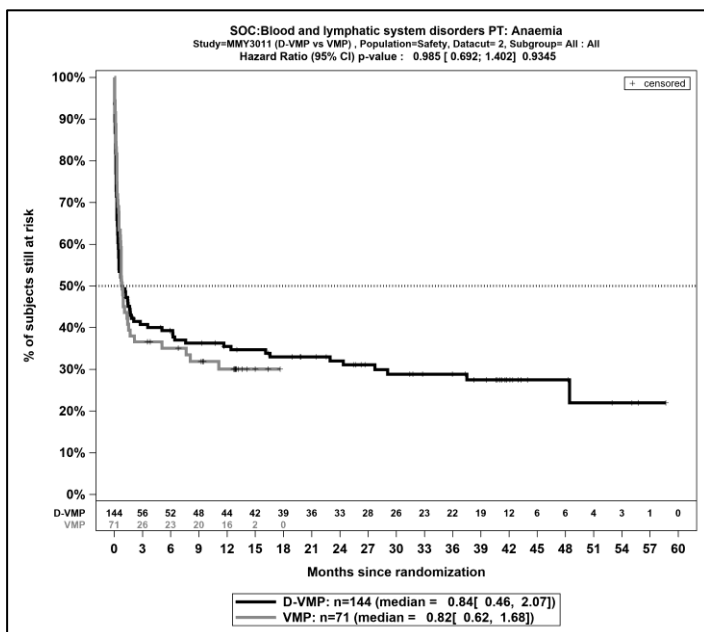
Bevorzugte Begriffe



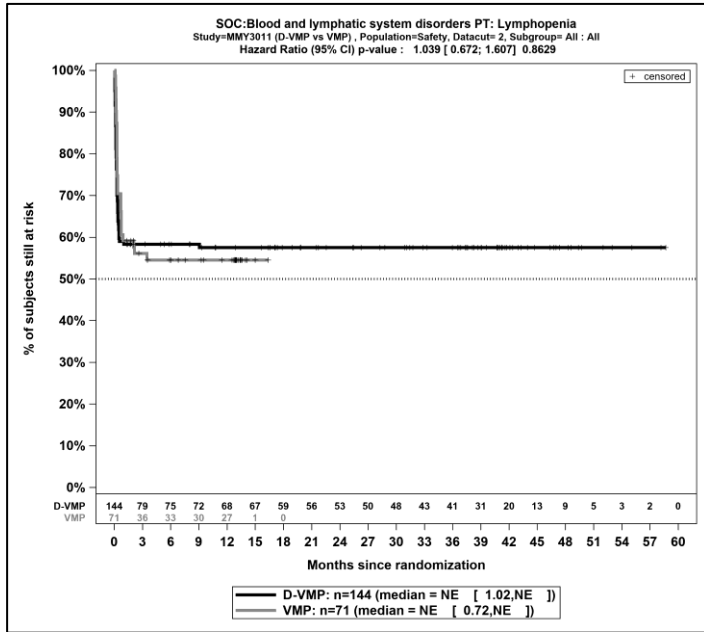
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – PT *Leukopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



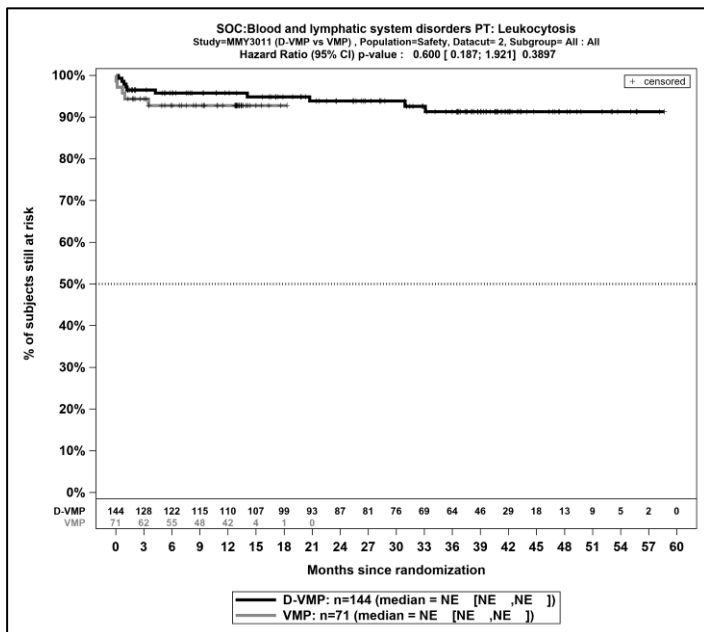
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Neutropenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



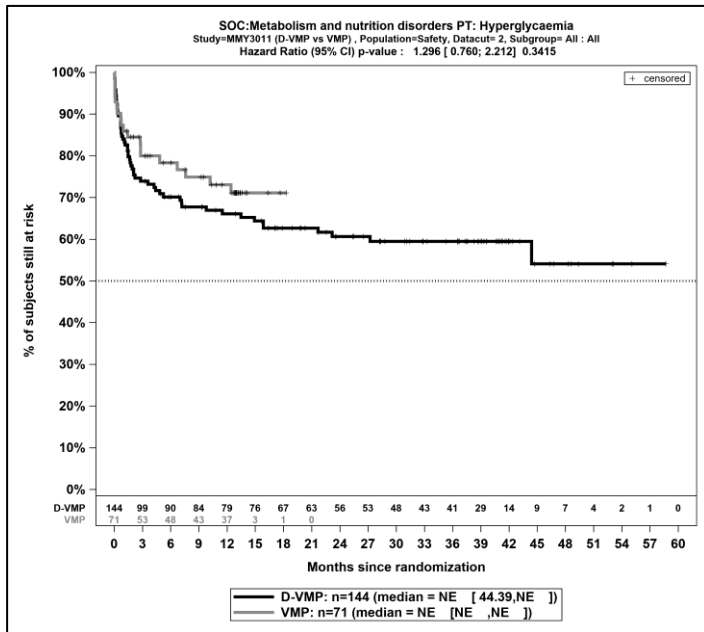
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Anämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



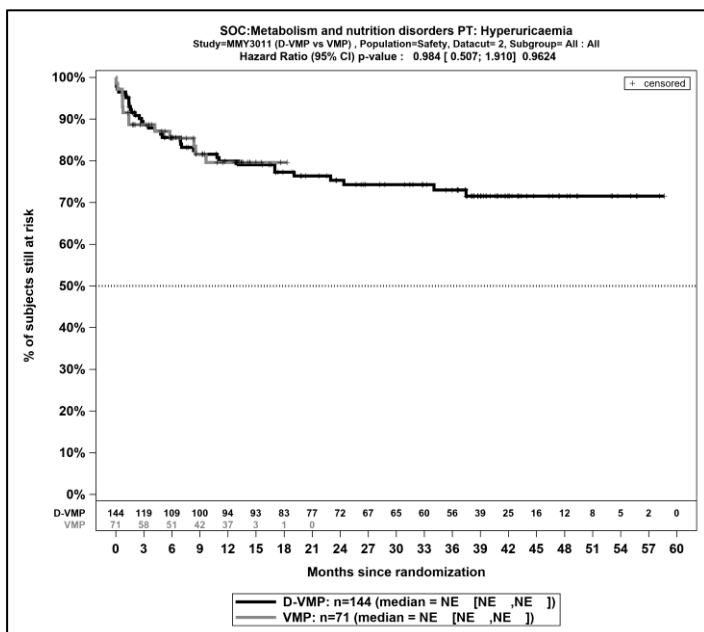
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Lymphopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



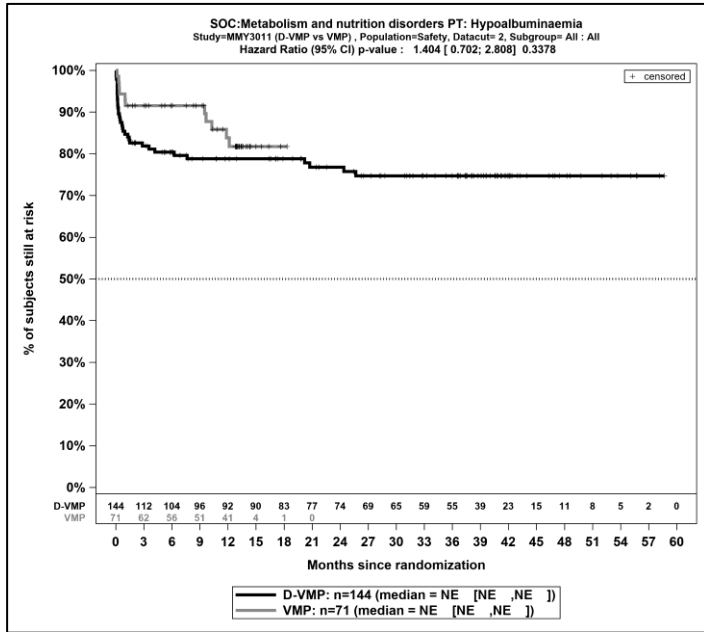
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Leukozytose* Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



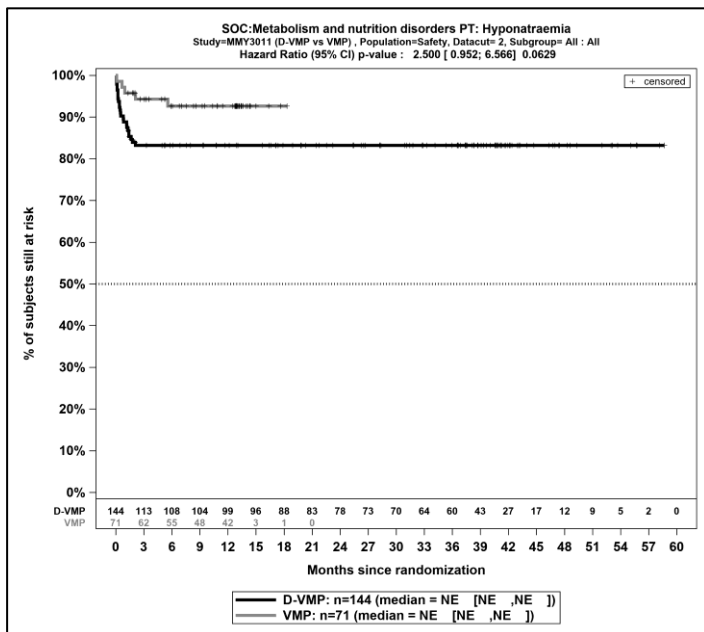
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Hyperglykämie* Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



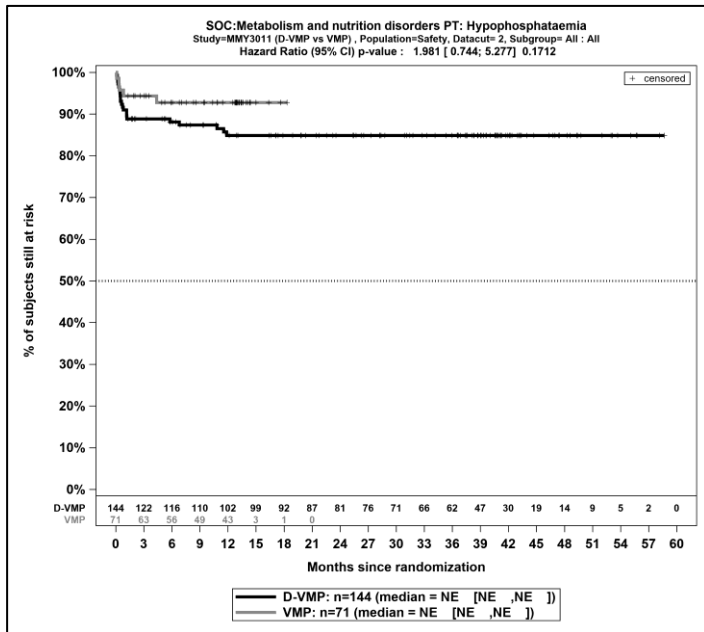
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Hyperurikämie* Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



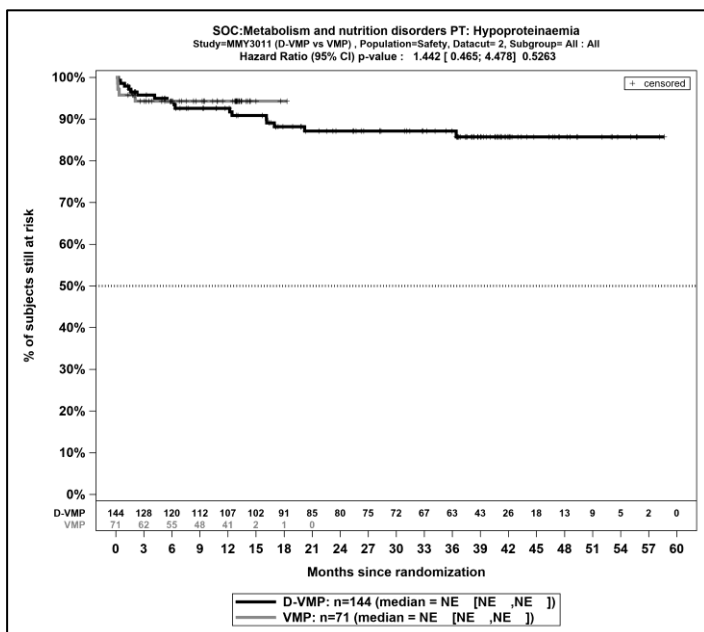
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Hypoalbuminämie* Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



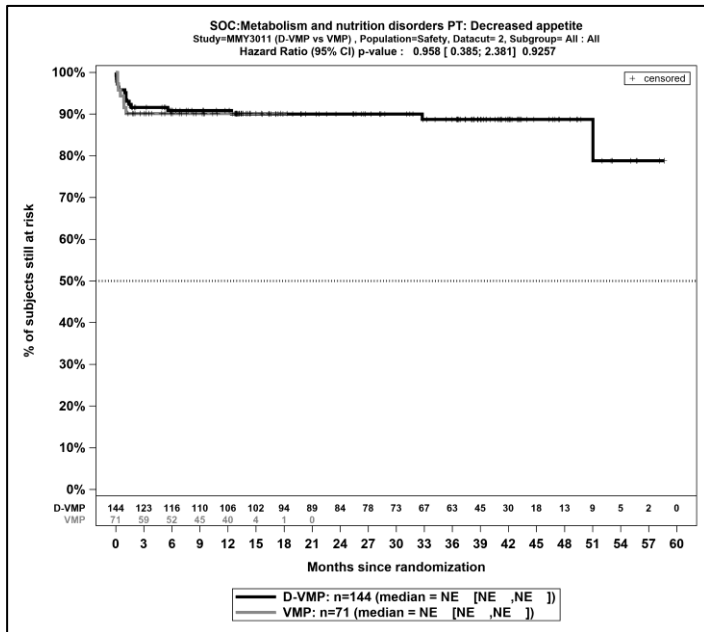
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Hyponatriämie* Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



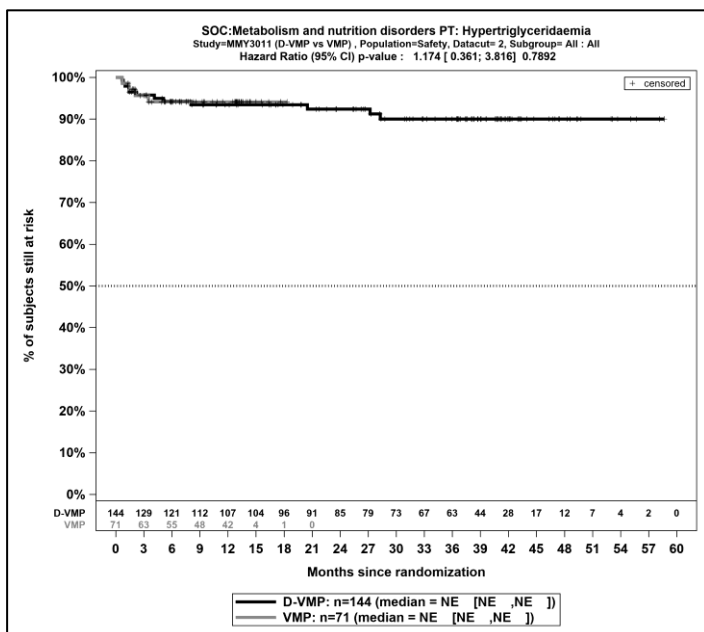
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Hypophosphatämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



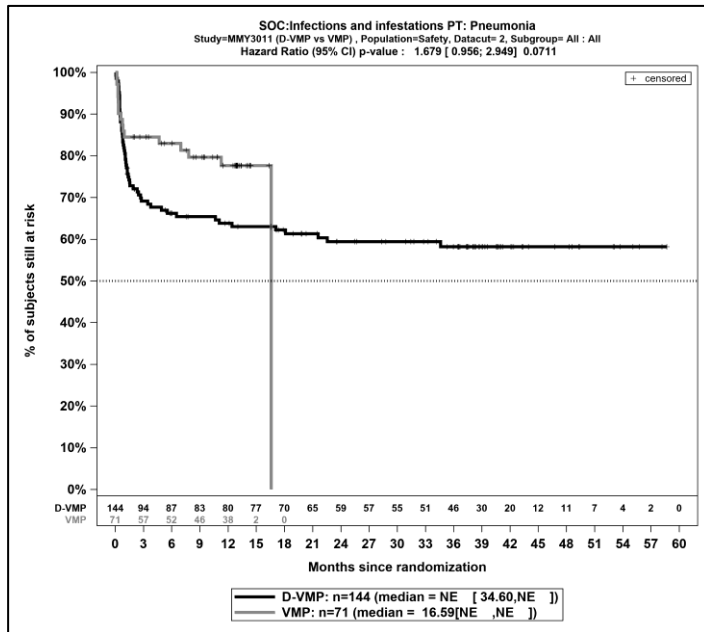
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Hypoproteinämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



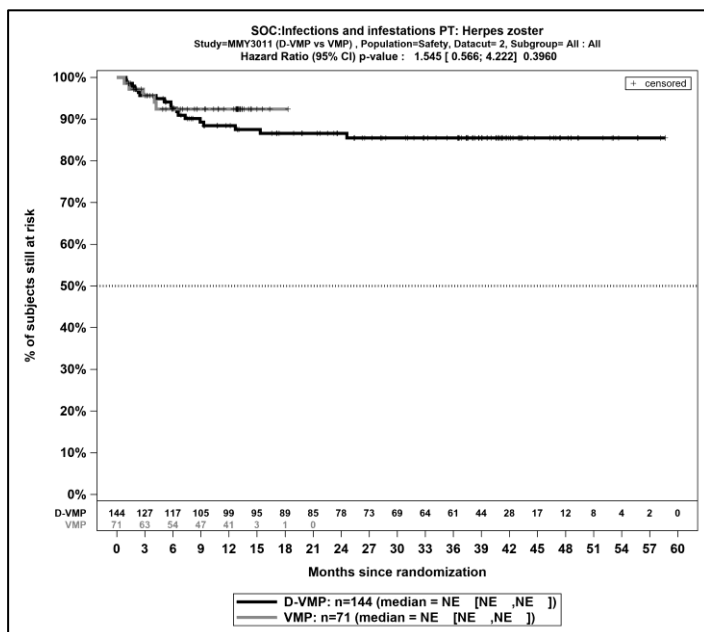
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Appetit vermindert*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



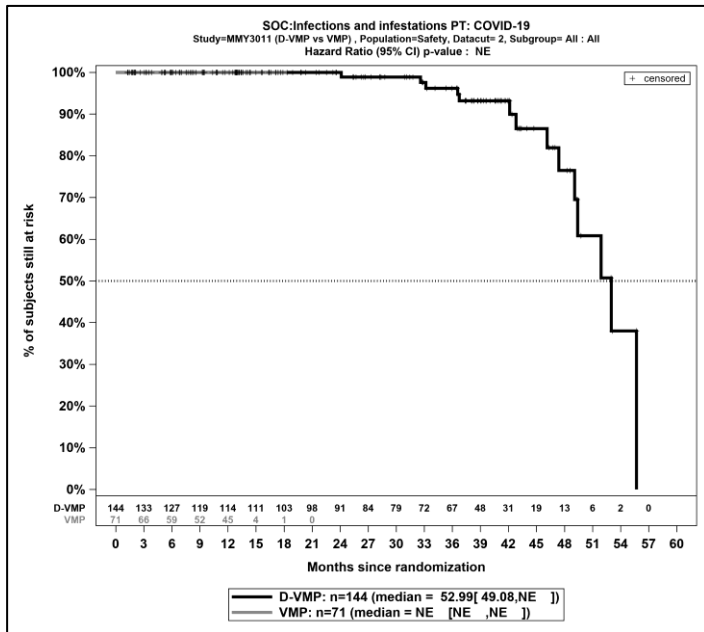
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Hypertriglyceridämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



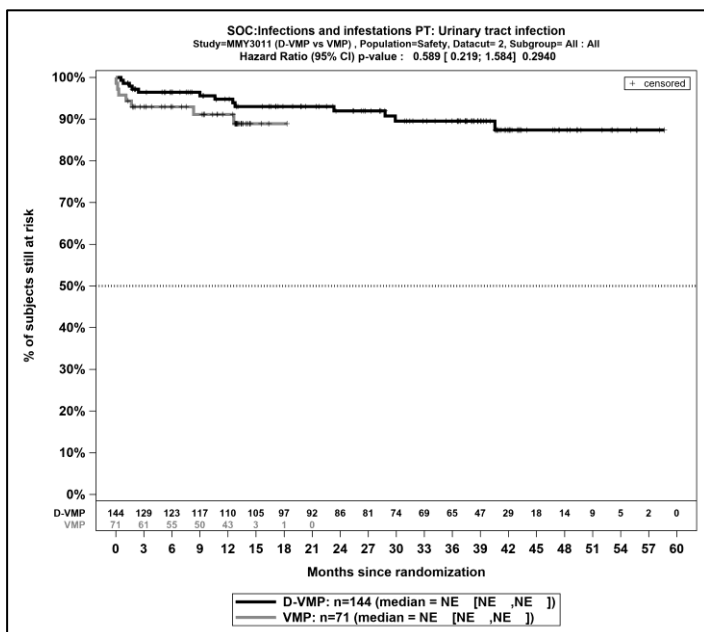
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Pneumonie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



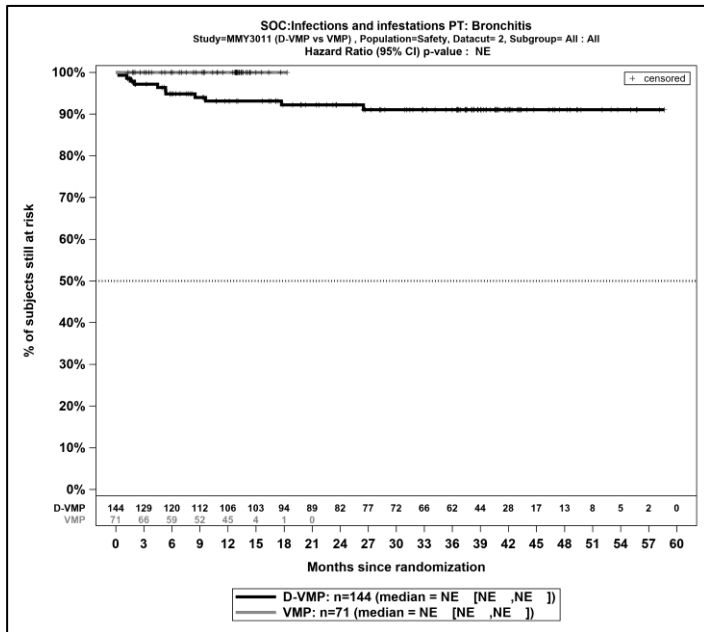
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Herpes zoster*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



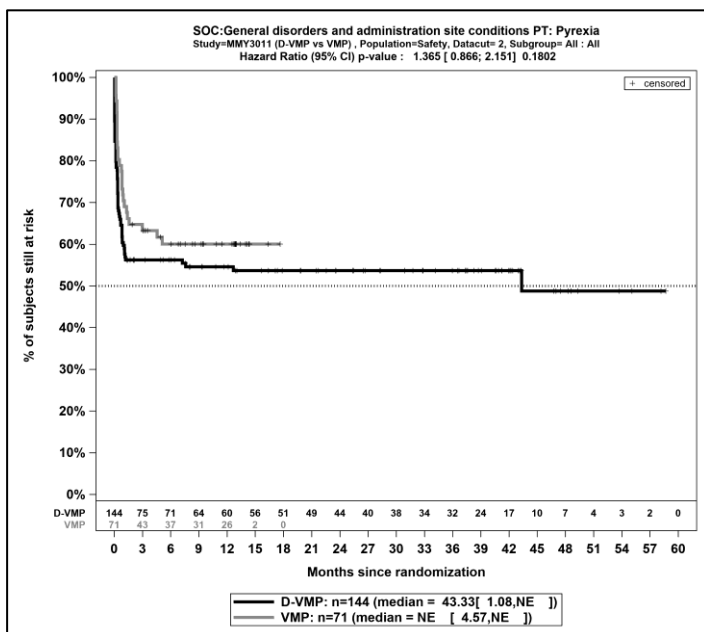
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – PT *COVID-19* Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



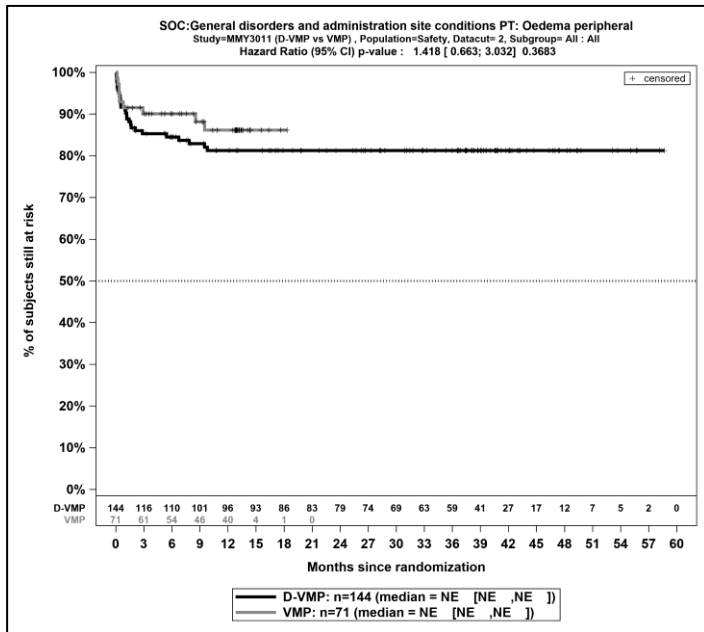
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – PT *Harnwegsinfektion*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



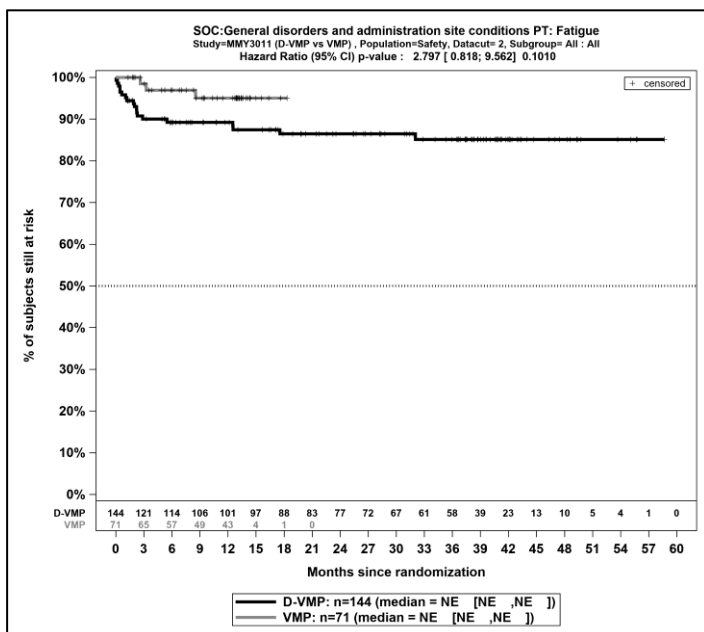
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Bronchitis*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



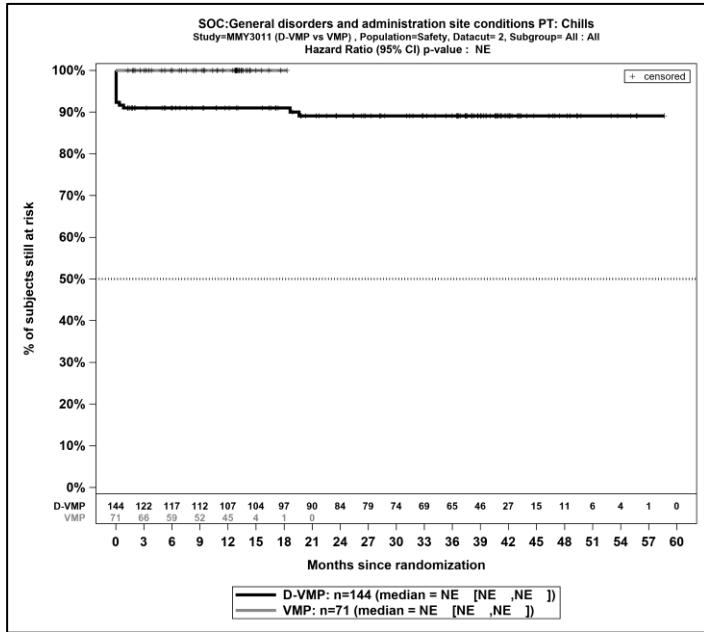
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Fieber*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



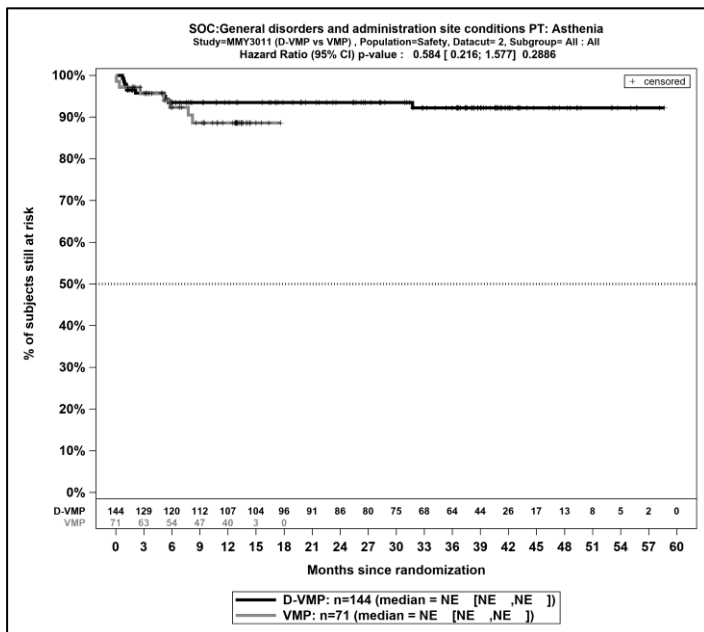
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Ödem peripher*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



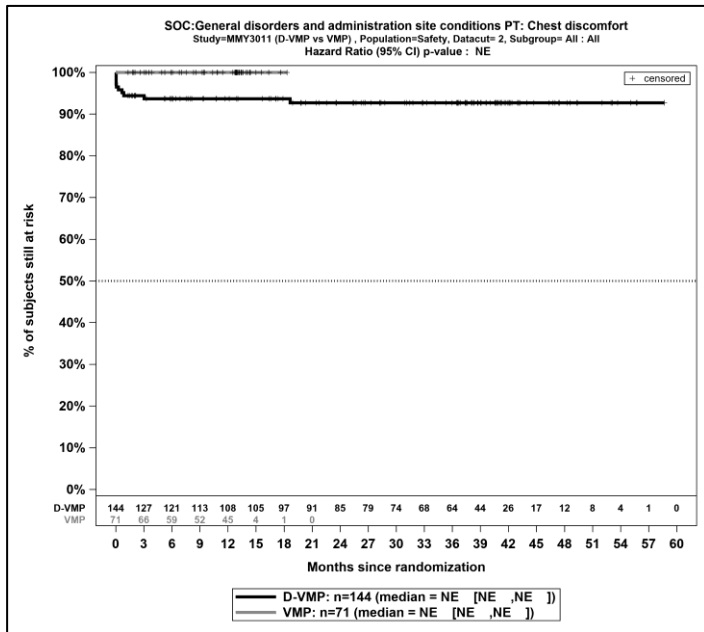
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Ermüdung*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



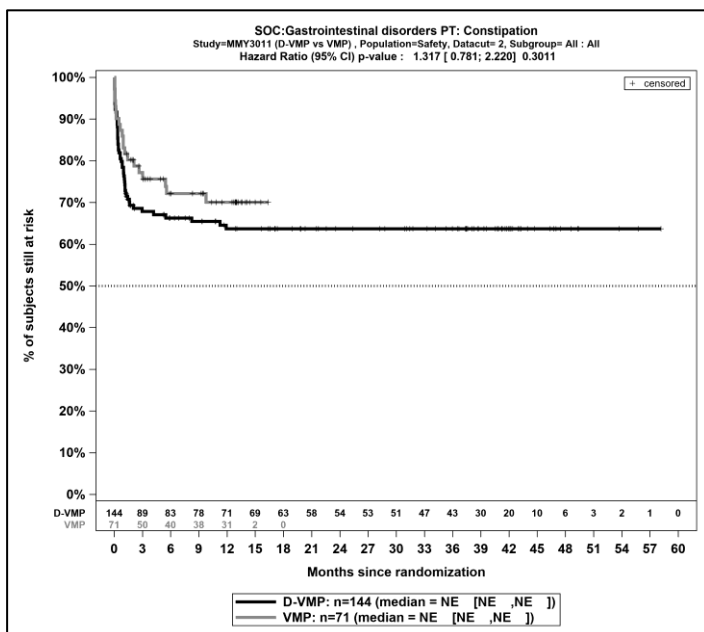
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Schüttelfrost*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



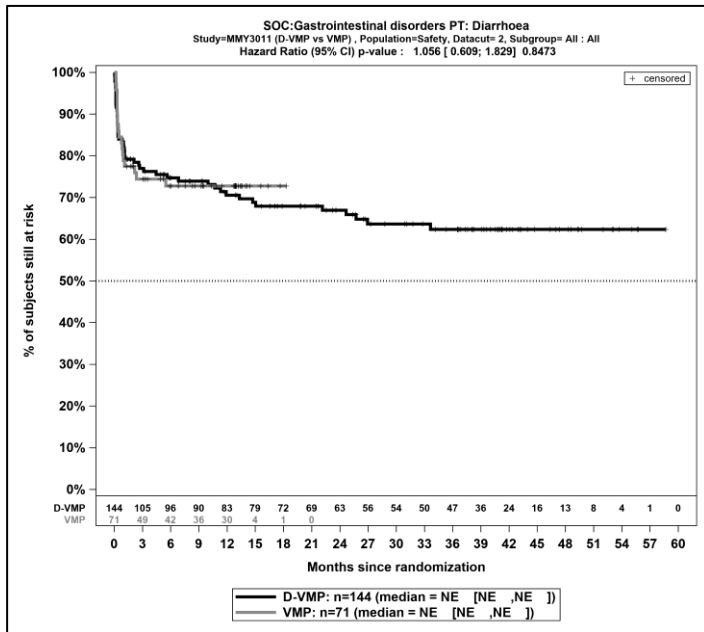
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Asthenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



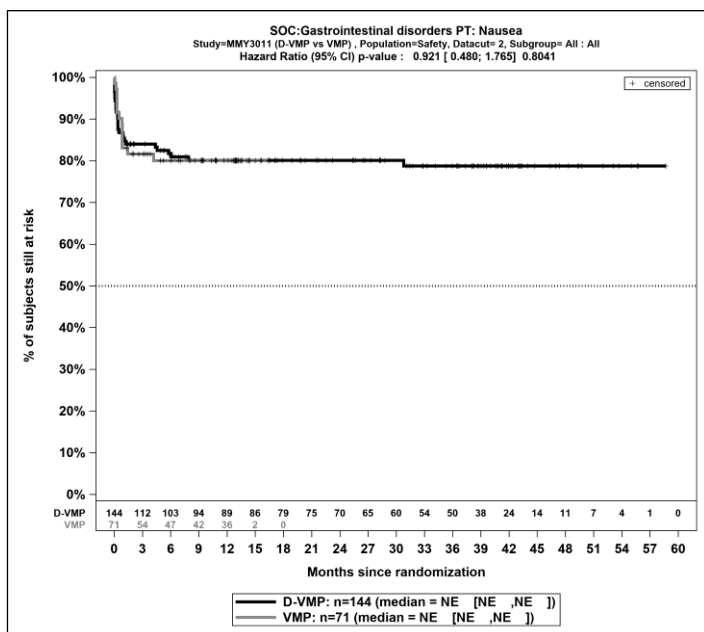
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Brustkorbbeschwerden* Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



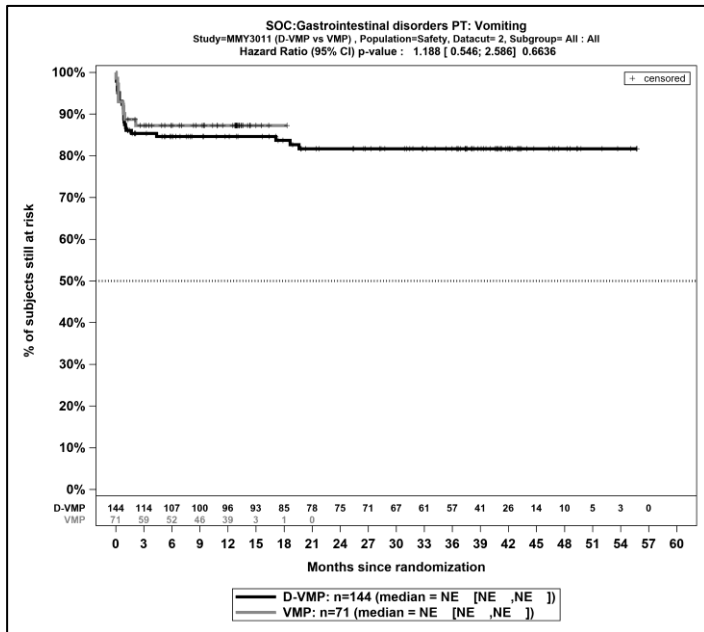
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Obstipation*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



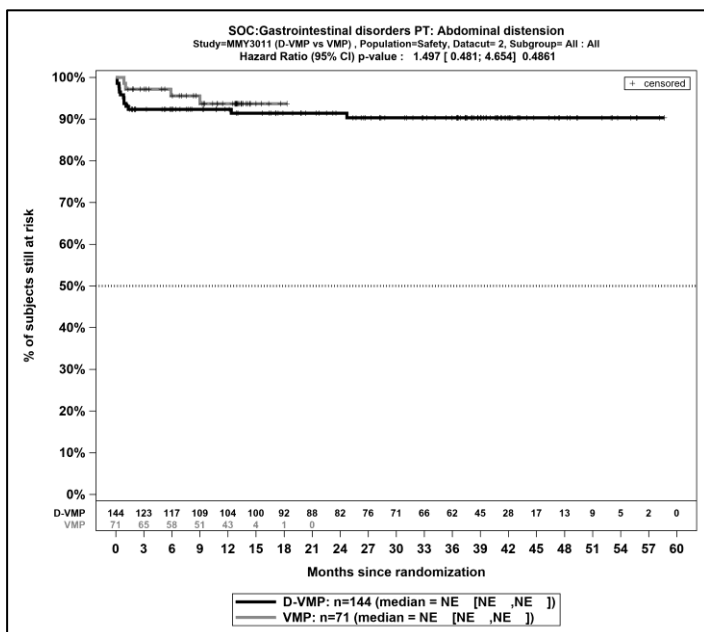
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Diarrhö*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



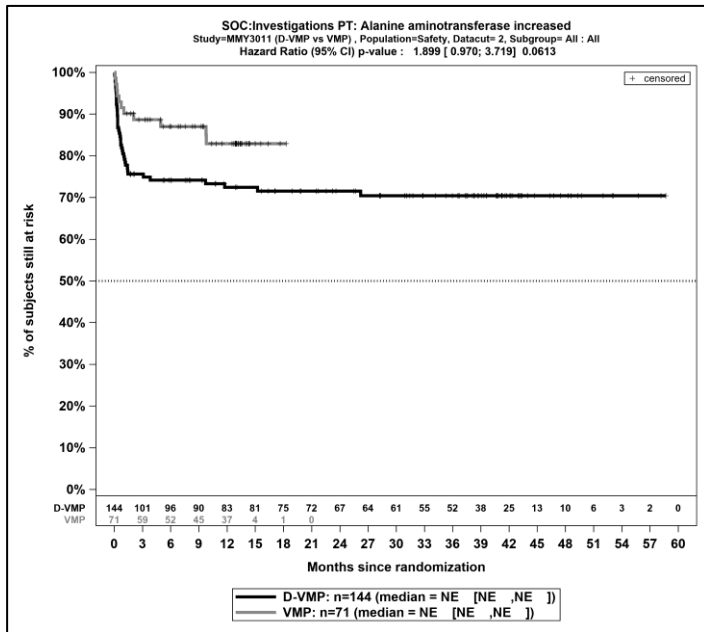
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Übelkeit*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



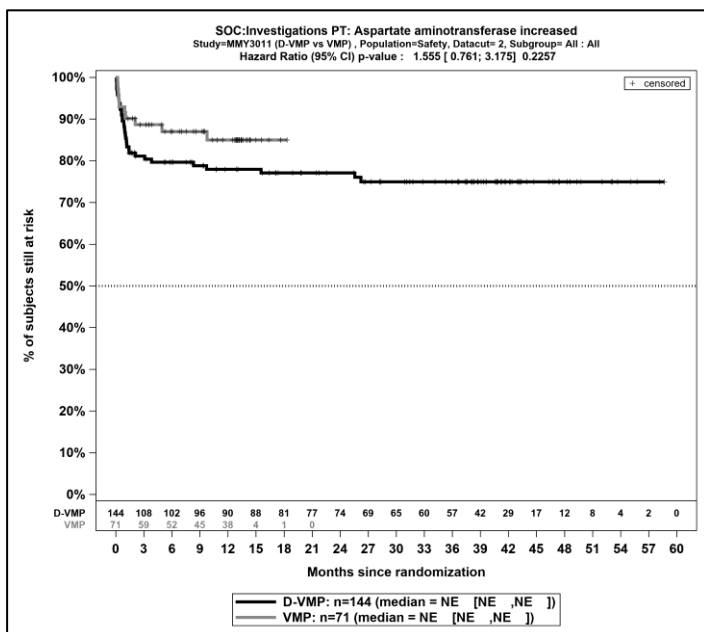
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Erbrechen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



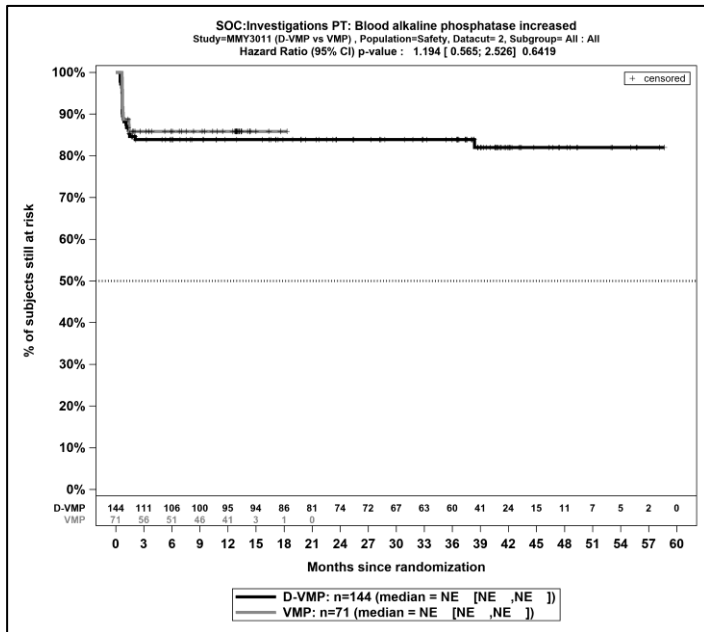
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Bauch aufgetrieben*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



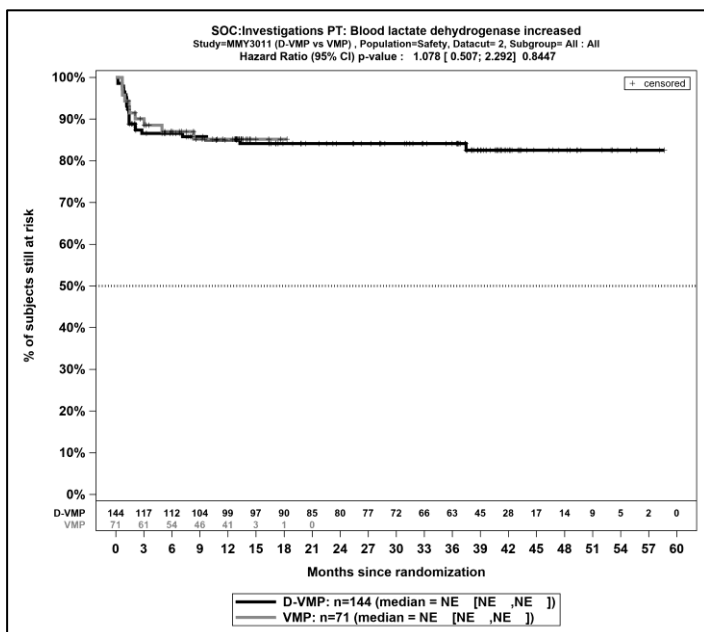
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Alaninaminotransferase erhöht*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



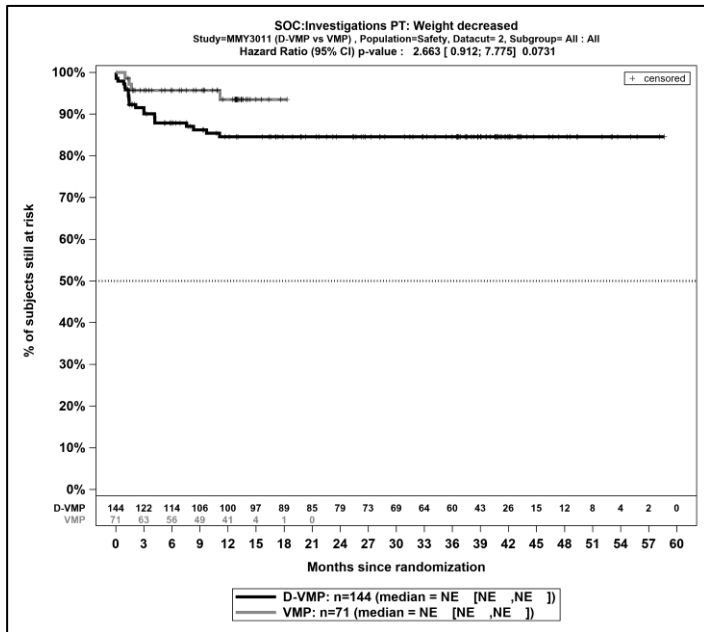
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Aspartataminotransferase erhöht*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



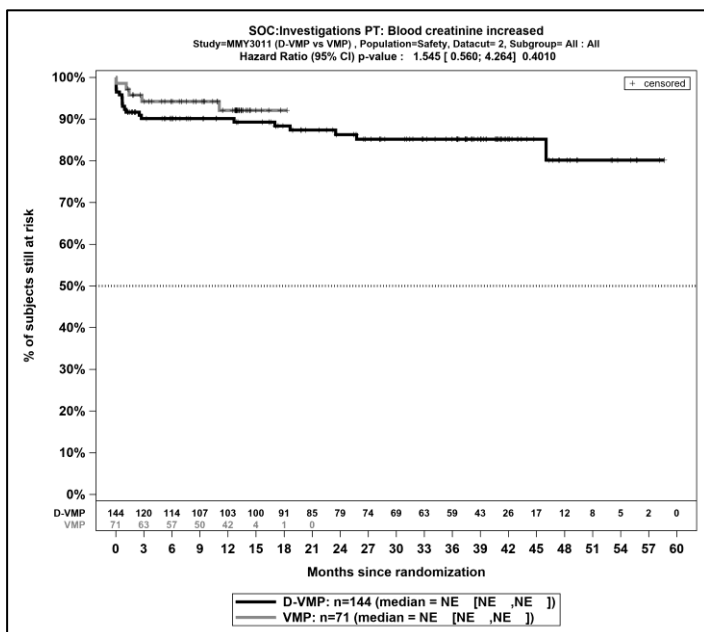
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



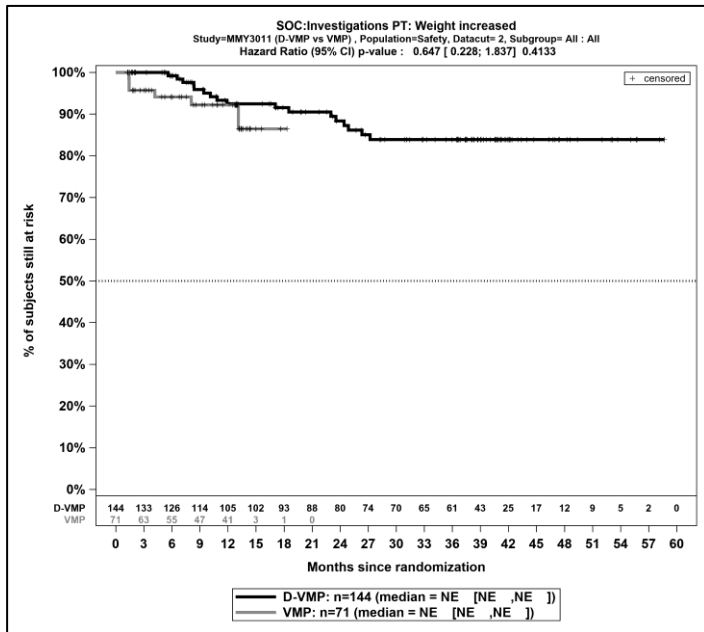
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Lactatdehydrogenase im Blut erhöht*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



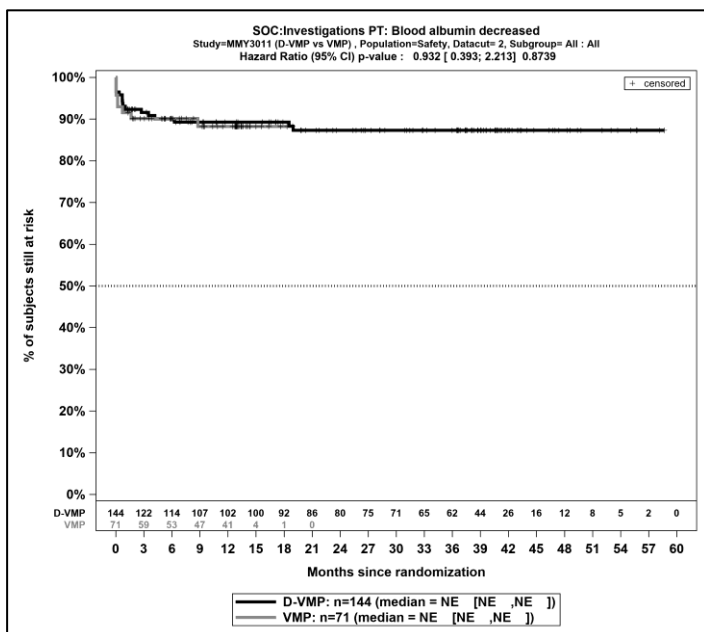
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Gewicht erniedrigt*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



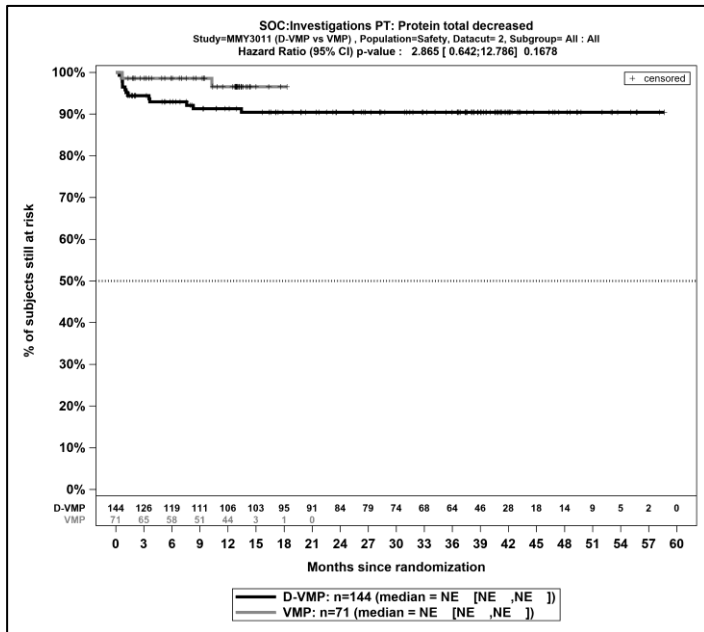
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Kreatinin im Blut erhöht*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



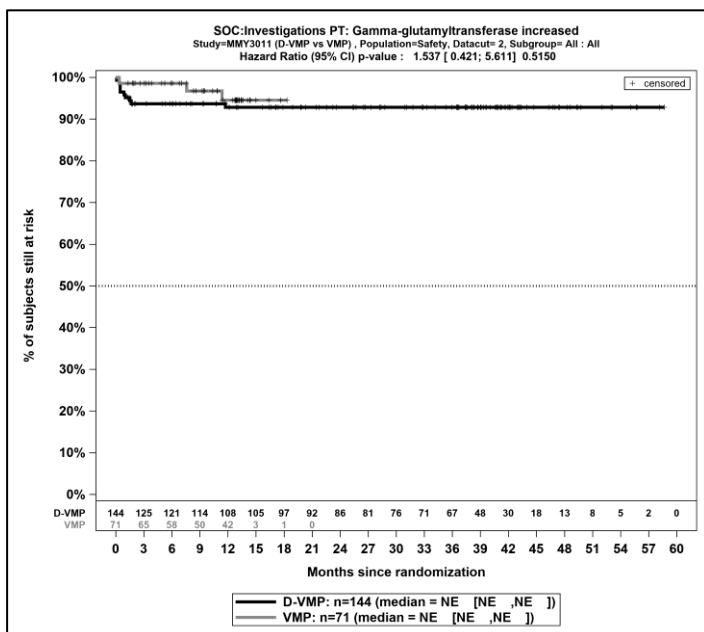
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Gewicht erhöht*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



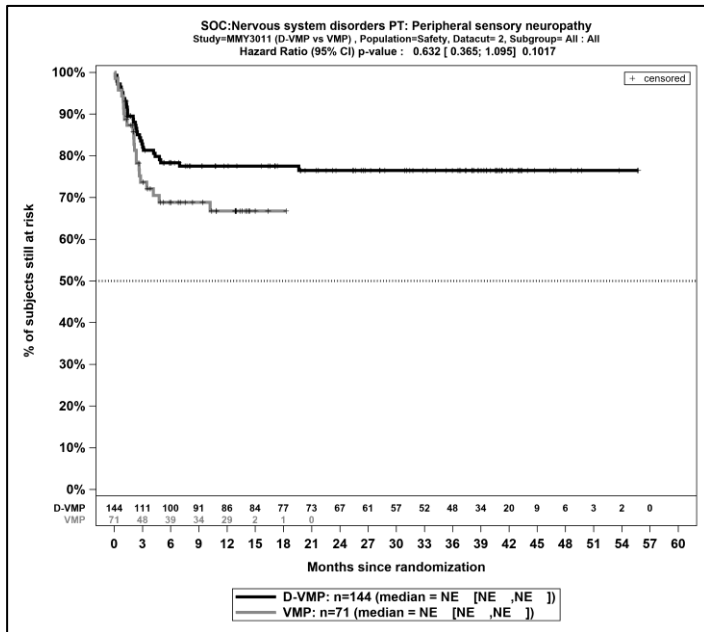
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Albumin im Blut erniedrigt*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



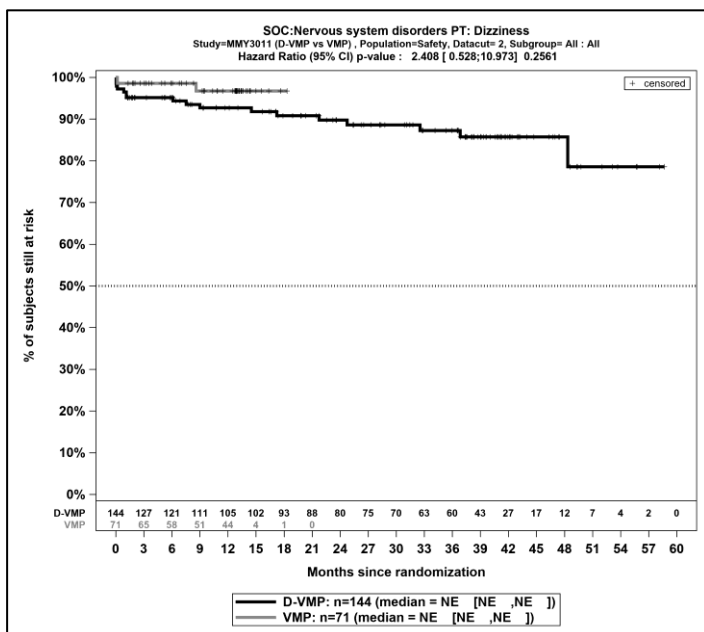
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Gesamtprotein erniedrigt*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



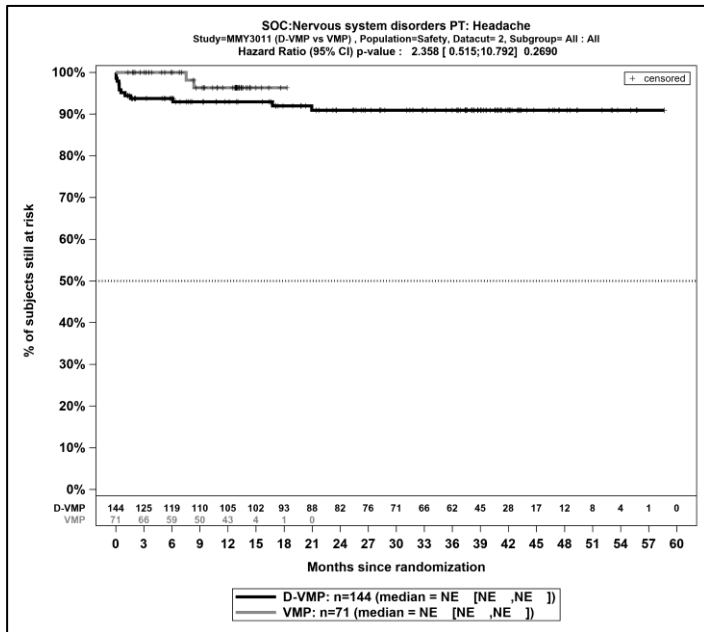
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



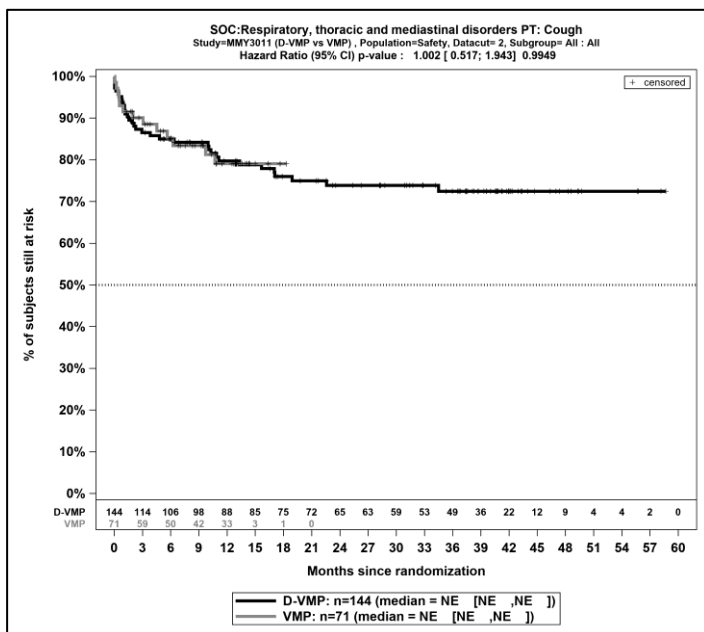
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Periphere sensorische Neuropathie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



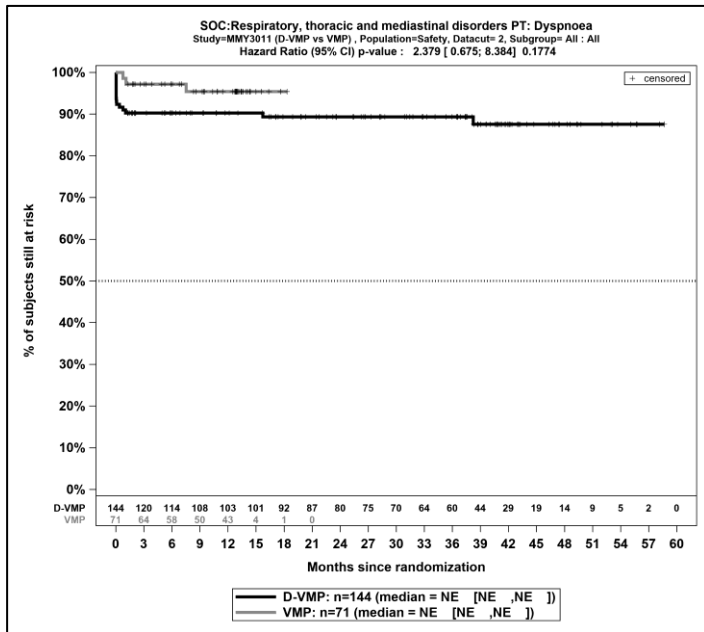
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Schwindelgefühl*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



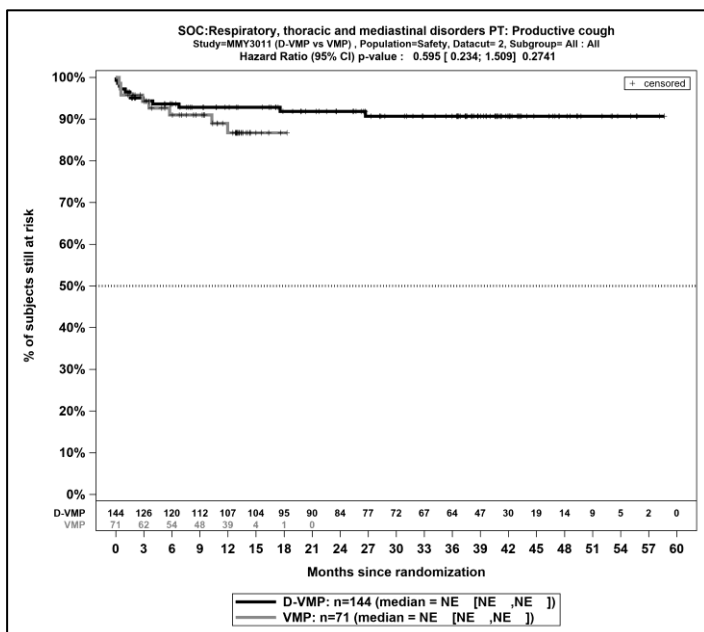
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Kopfschmerz*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



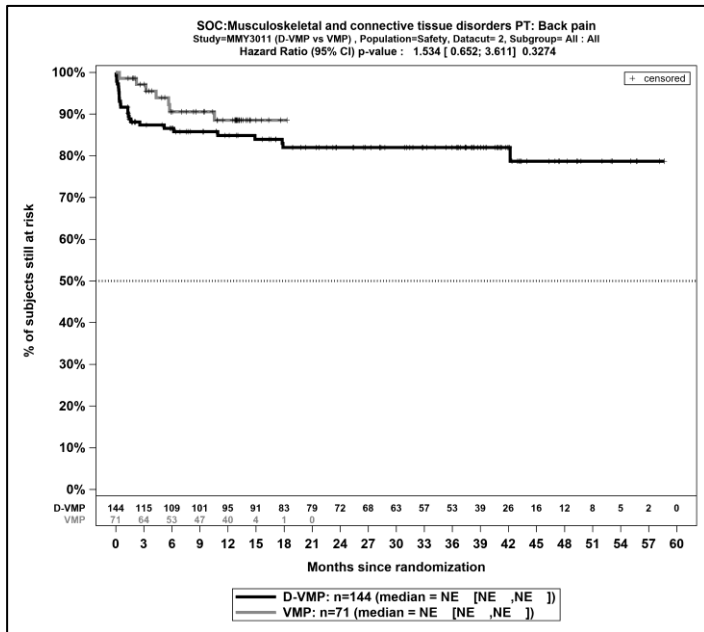
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Husten*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



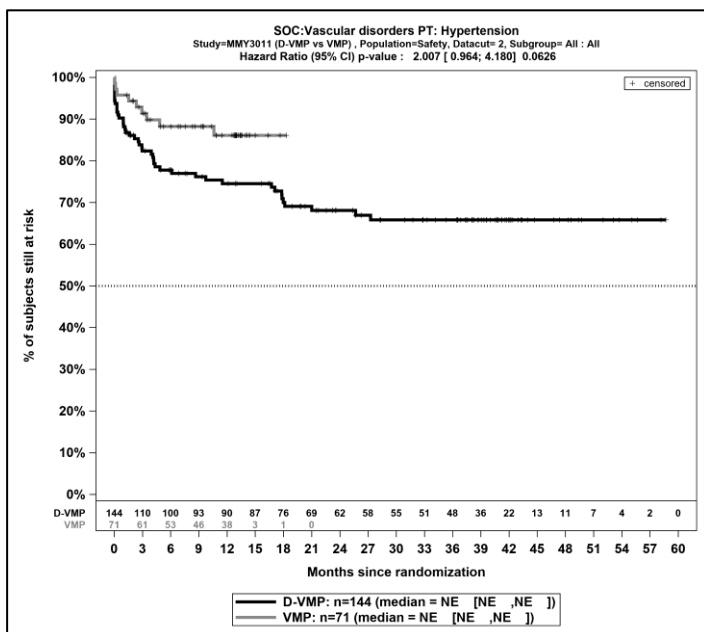
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Dyspnoe*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



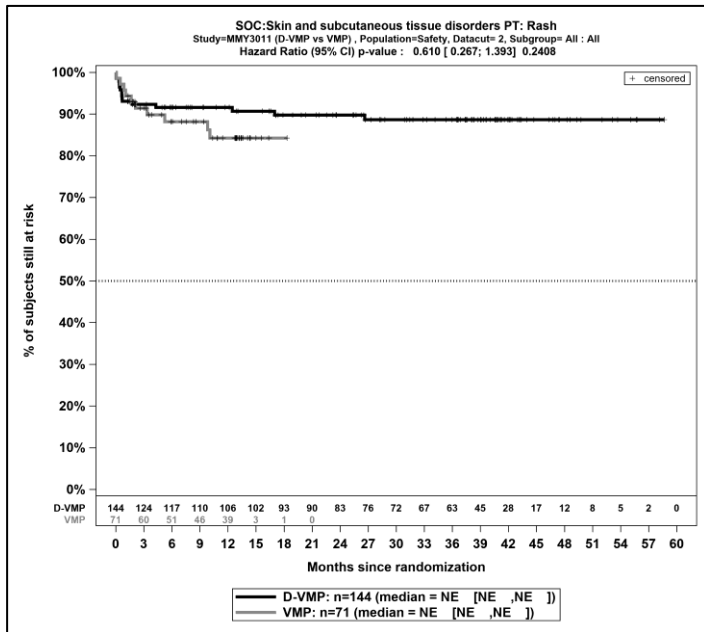
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Husten mit Auswurf*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



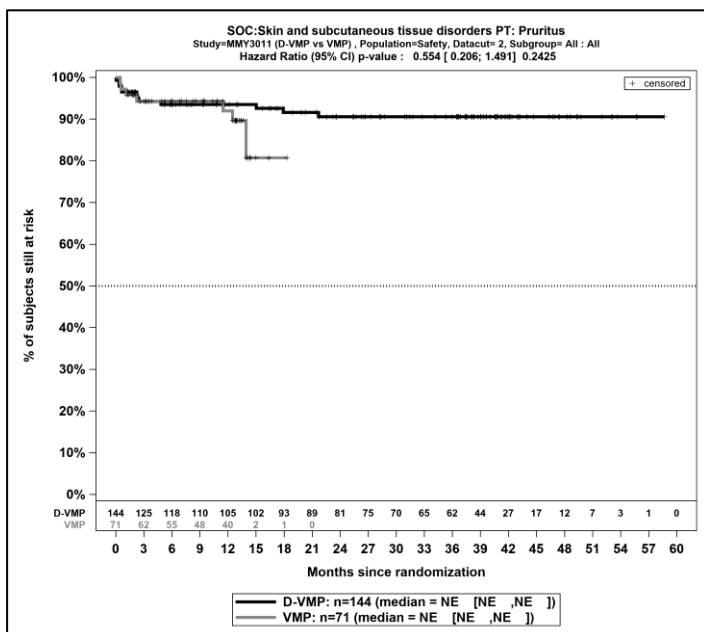
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Rückenschmerzen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



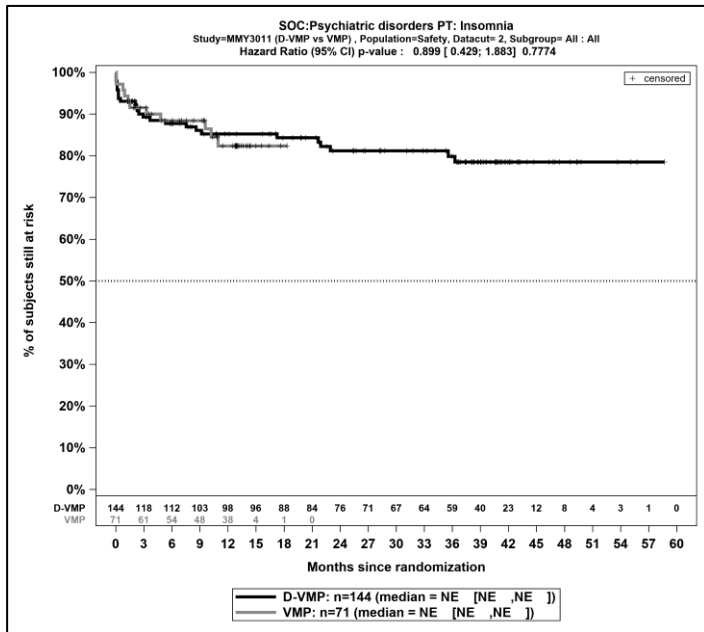
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Hypertonie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



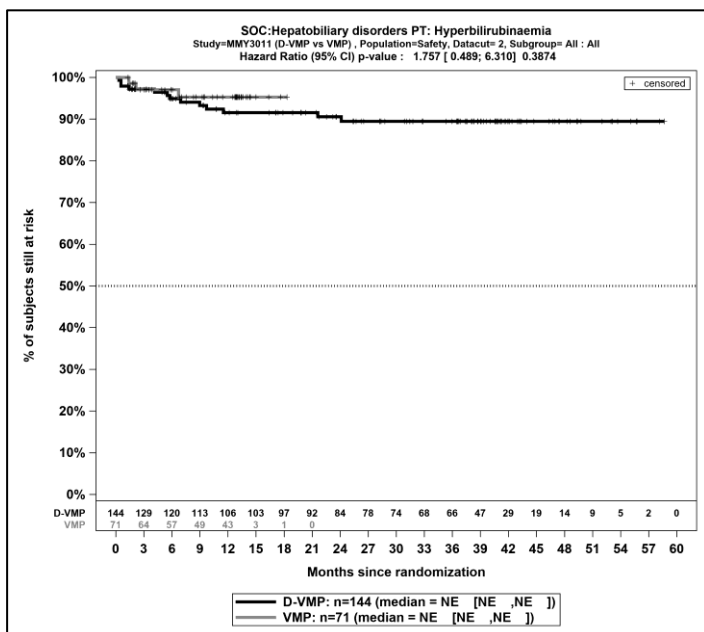
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Ausschlag*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



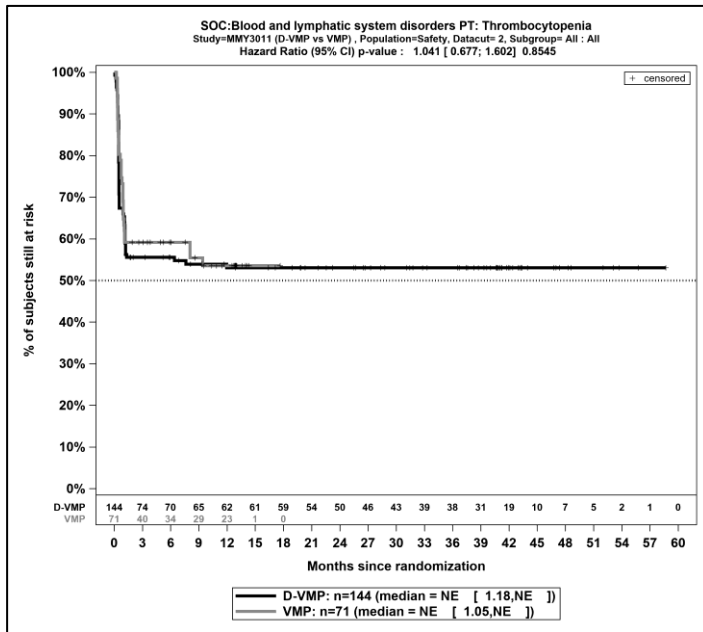
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Pruritus*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



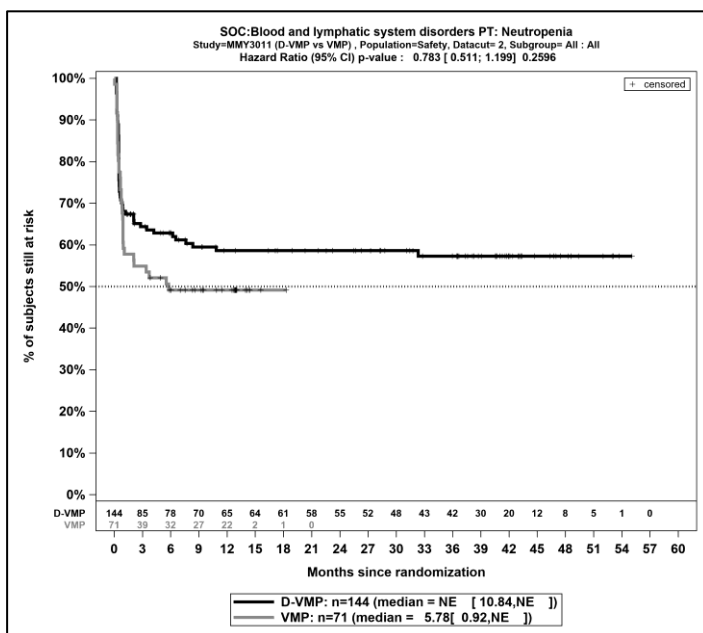
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Schlaflosigkeit*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



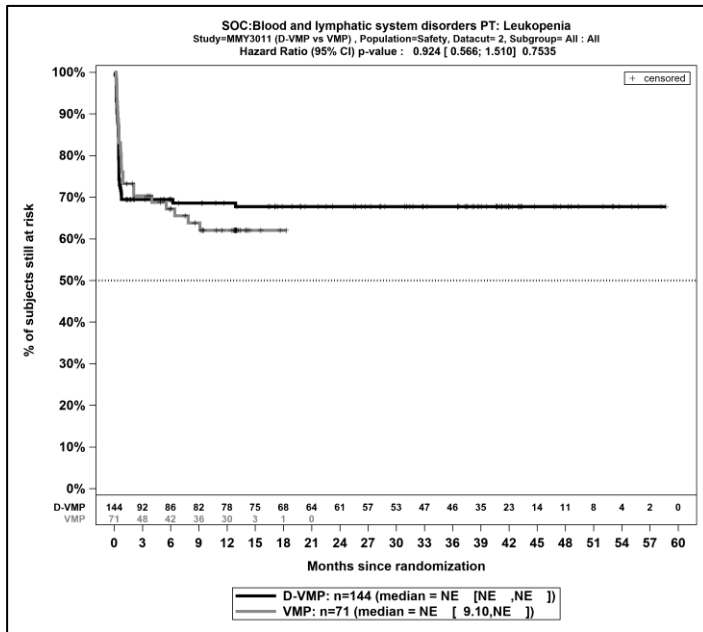
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Hyperbilirubinämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



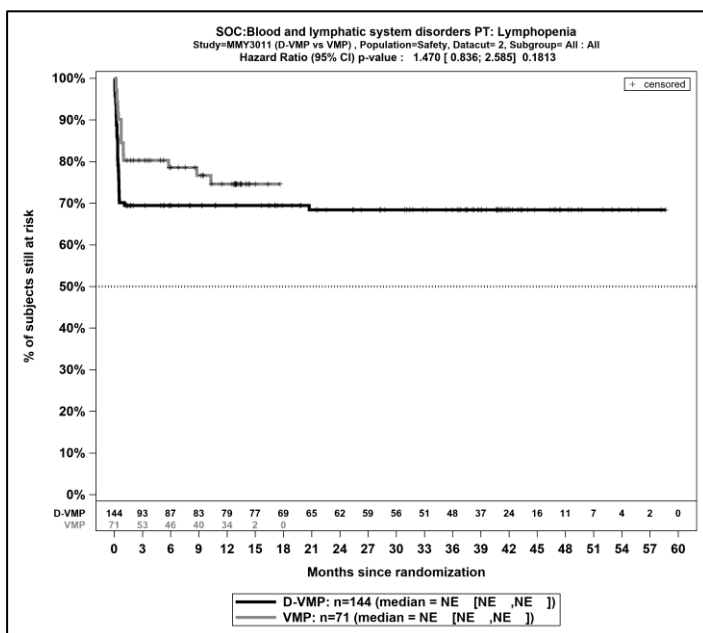
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE – PT Thrombozytopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



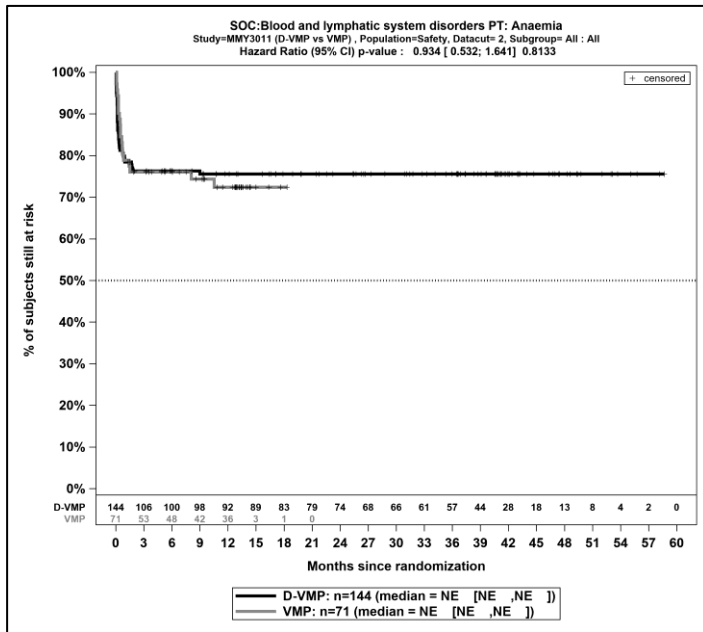
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE – PT Neutropenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



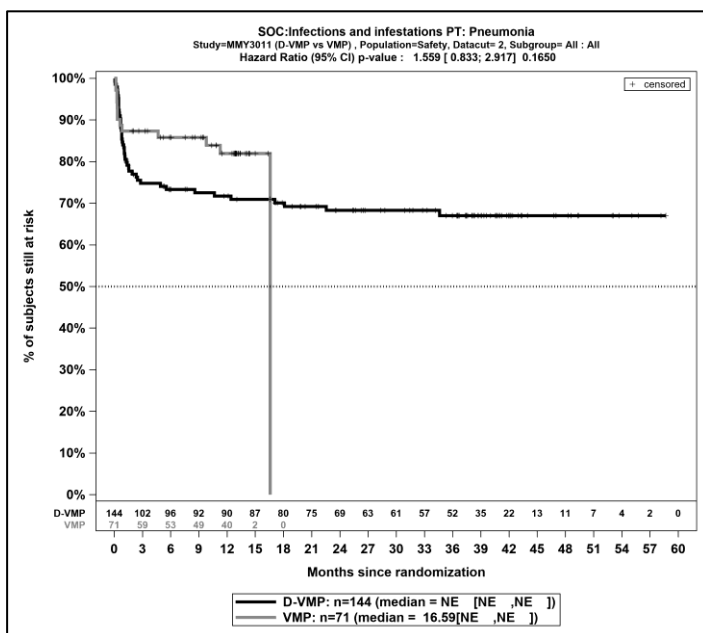
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE* – PT *Leukopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



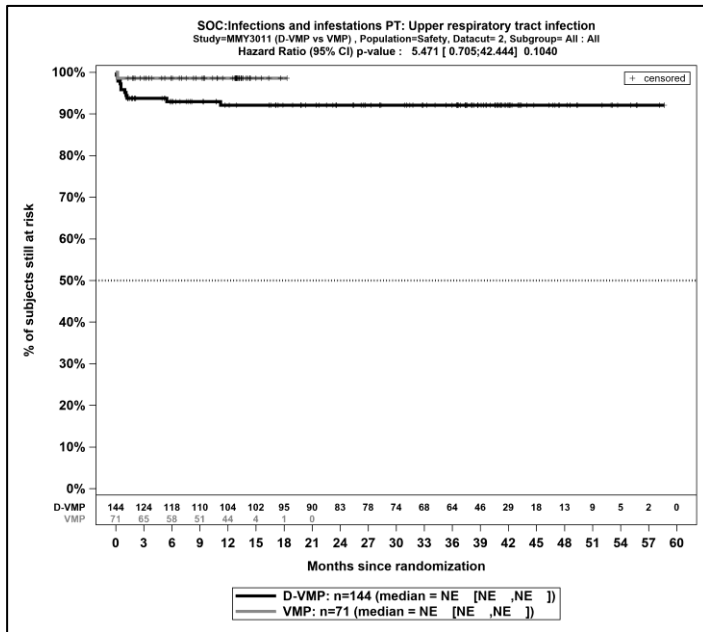
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE* – PT *Lymphopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



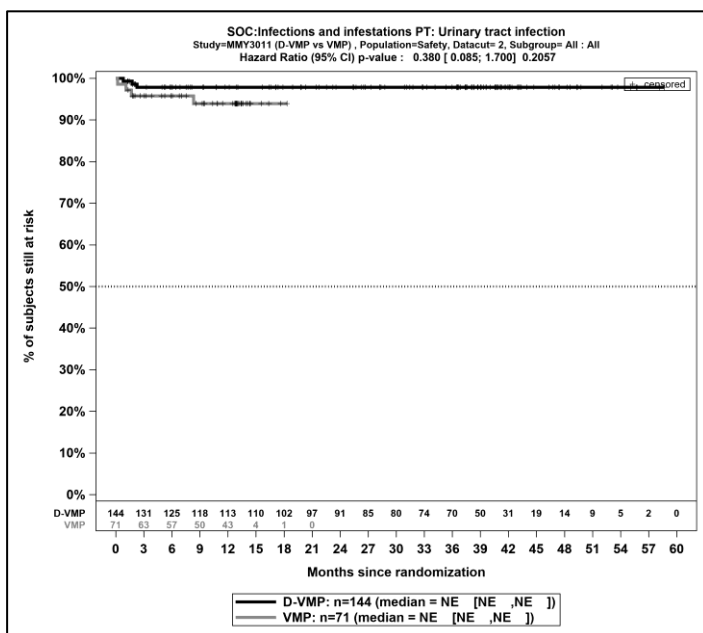
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE – PT Anämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



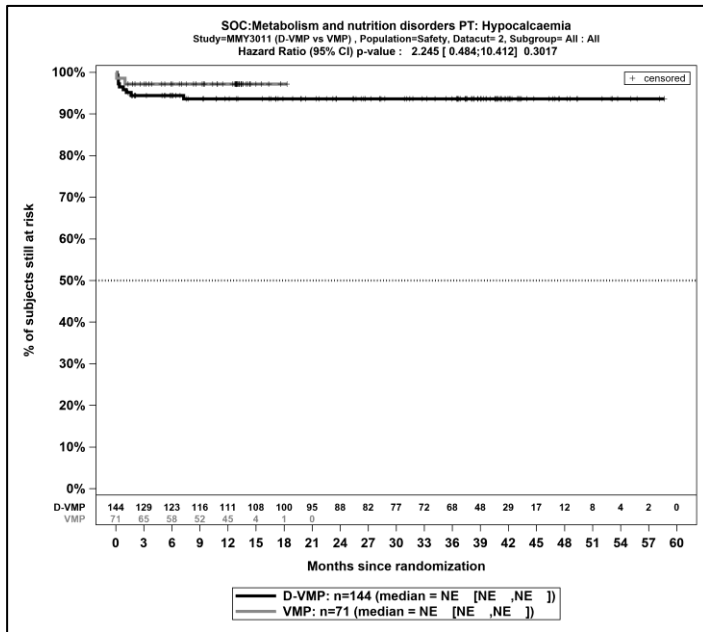
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE – PT Pneumonie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



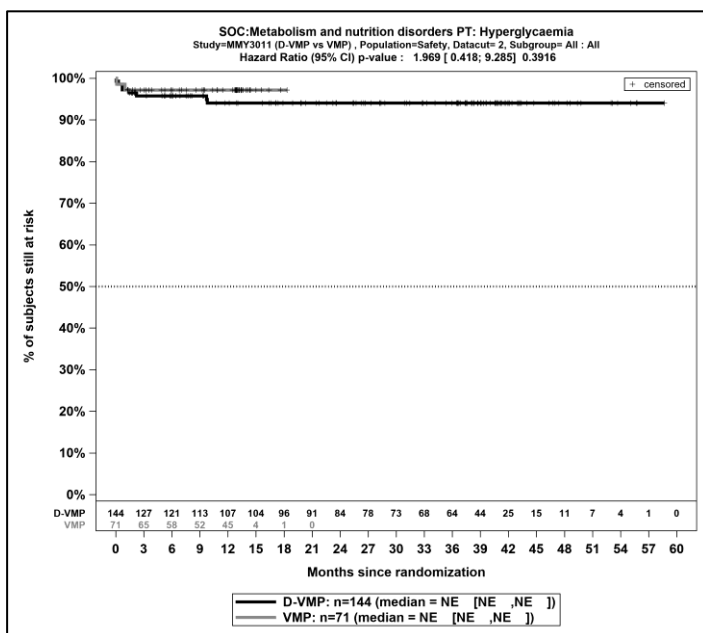
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE – PT Infektion der oberen Atemwege*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



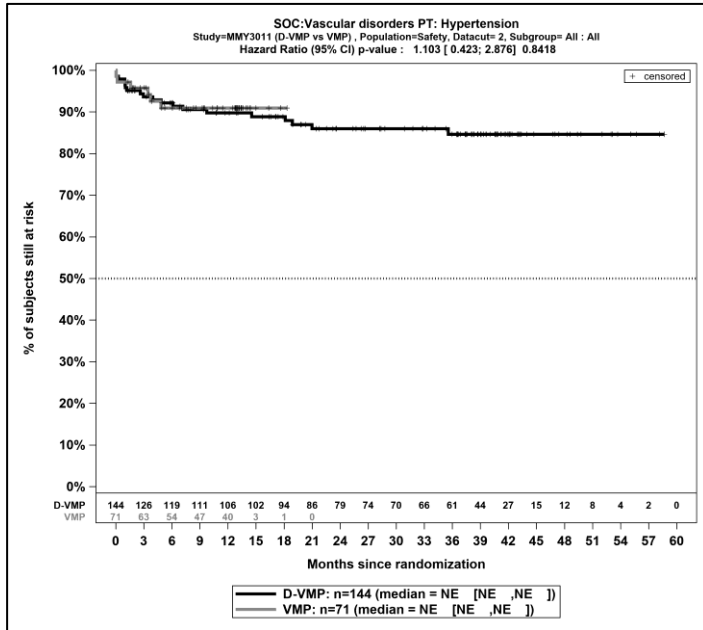
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE – PT Harnwegsinfektion*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



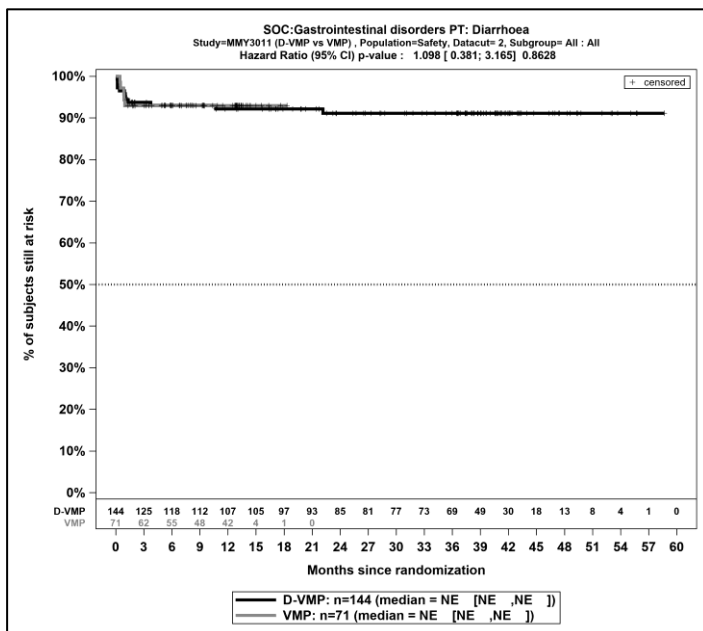
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE – PT Hypokalzämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



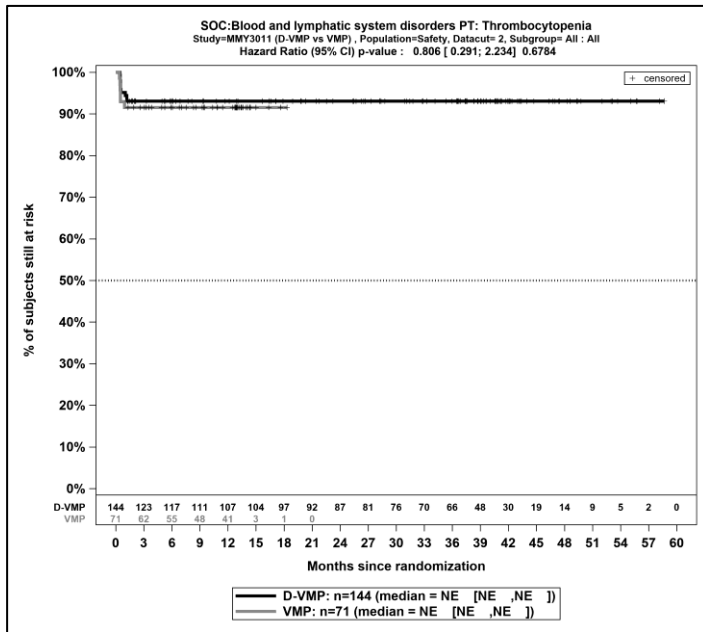
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE – PT Hyperglykämie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



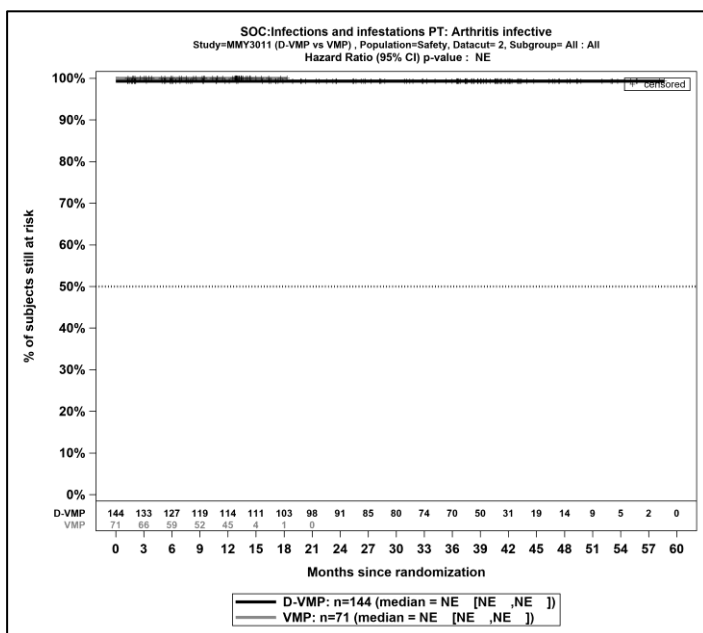
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE* – PT *Hypertonie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



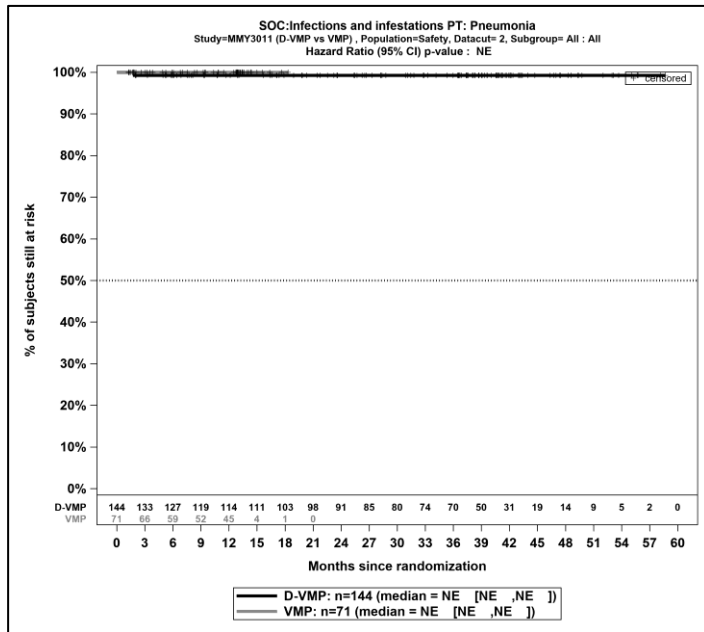
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE* – PT *Diarrhö*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



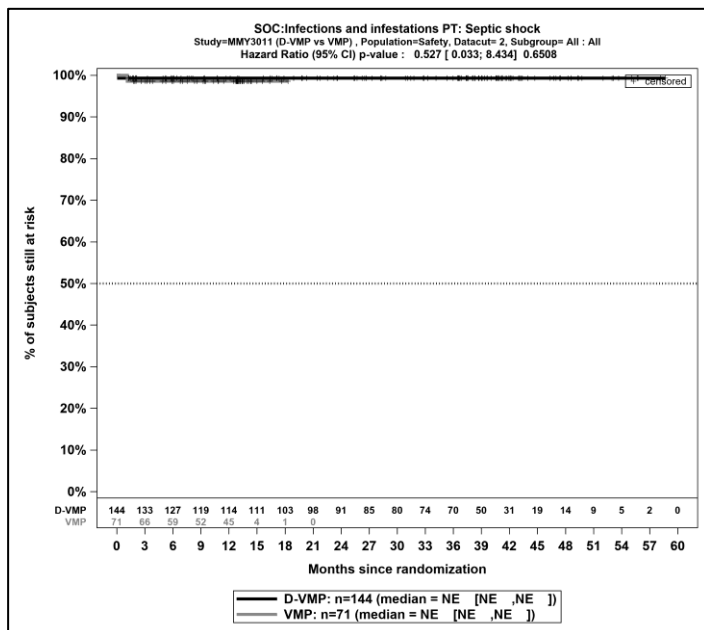
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – PT Thrombozytopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



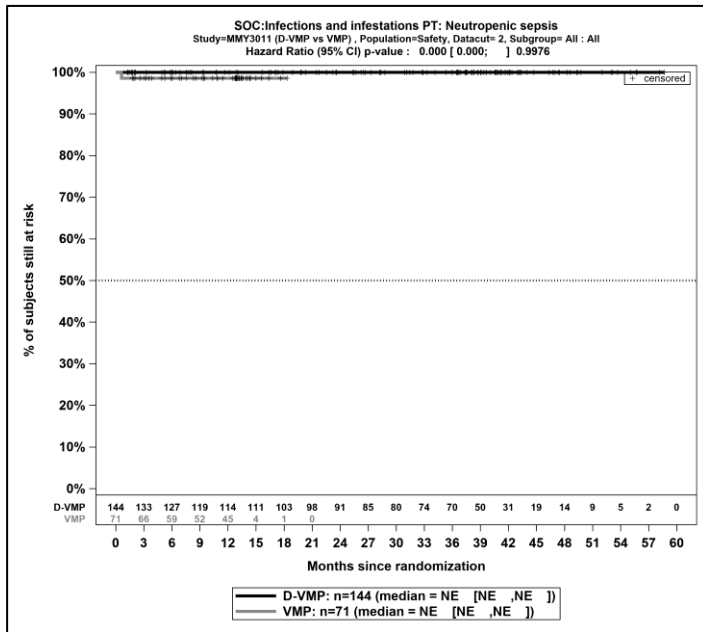
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – PT Arthritis infektiös*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



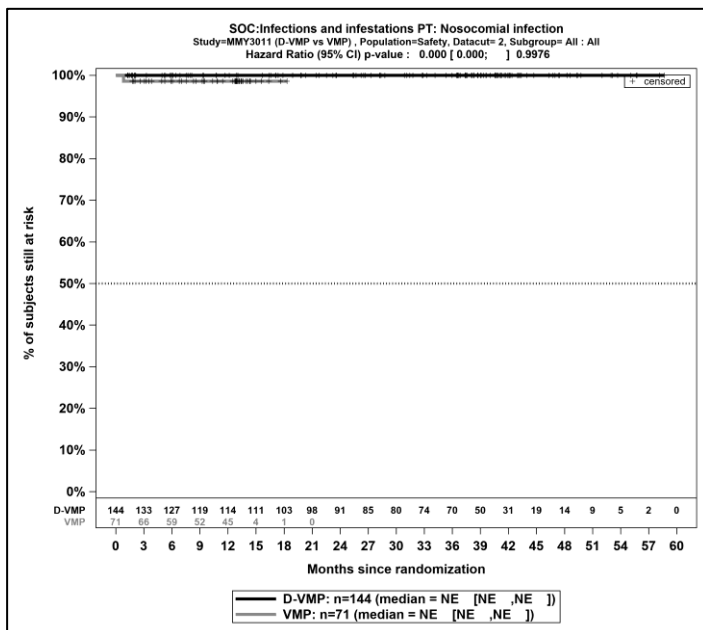
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – PT *Pneumonie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



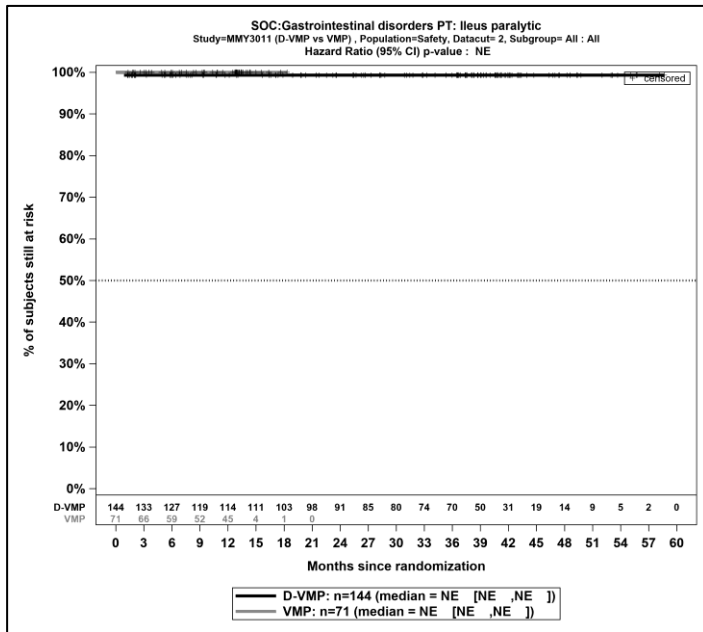
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – PT *Septischer Schock*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



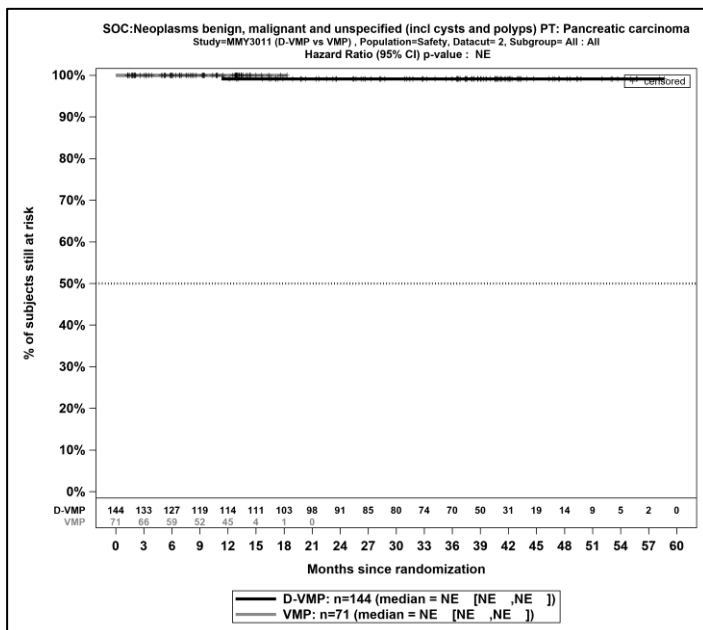
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – PT *Neutropenische Sepsis*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



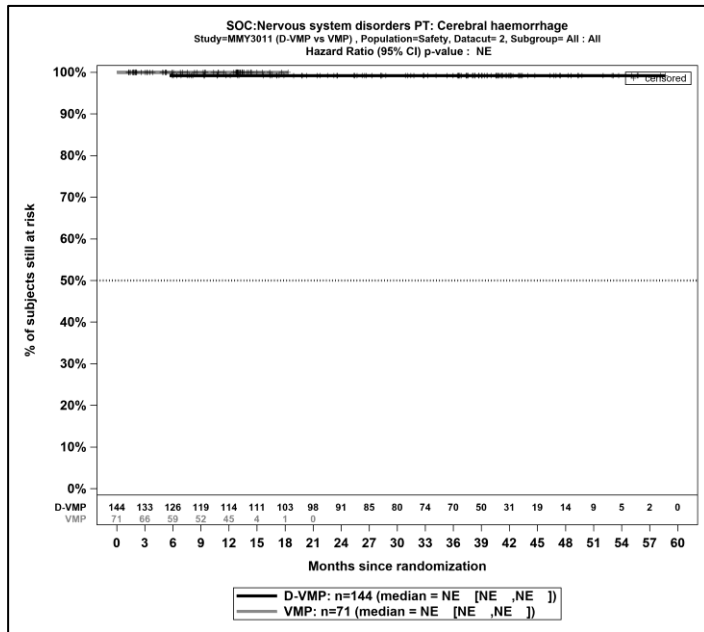
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – PT *Nosokomialinfektion*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



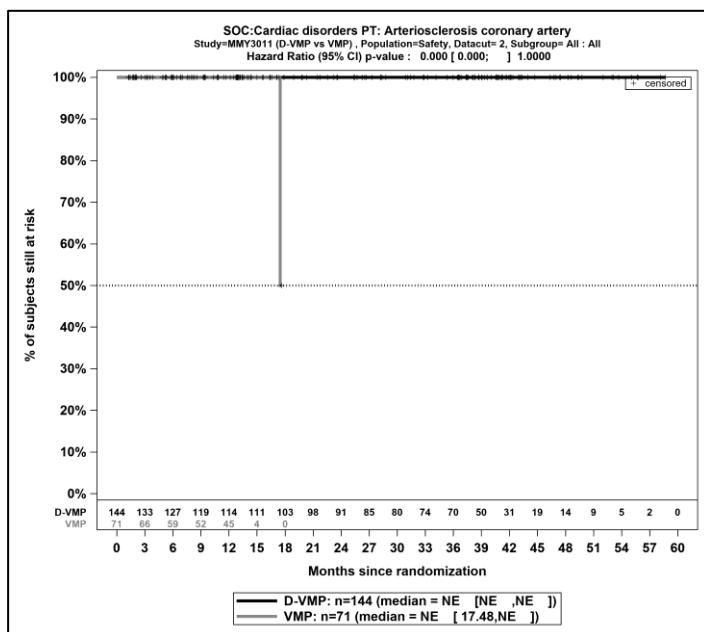
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – PT *Ileus paralytisch*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



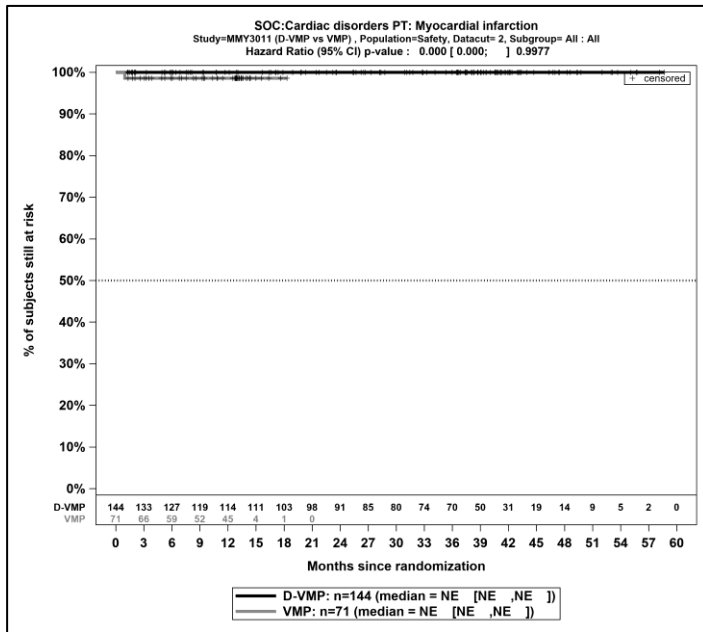
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – PT *Pankreaskarzinom*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



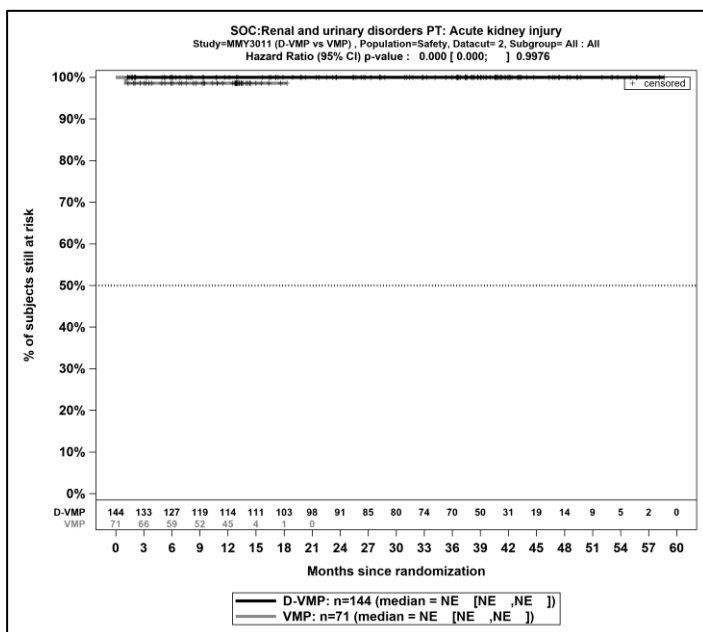
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – PT *Hirnblutung*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



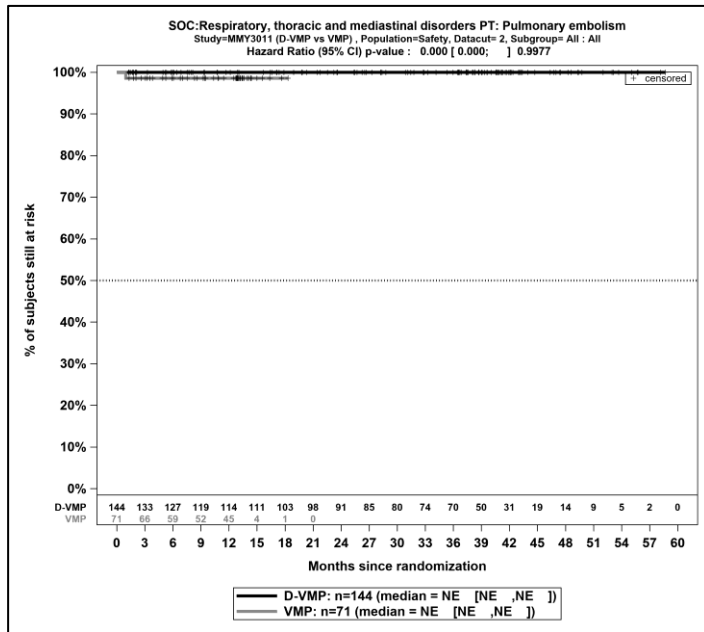
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – PT *Arteriosklerose der Koronararterie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



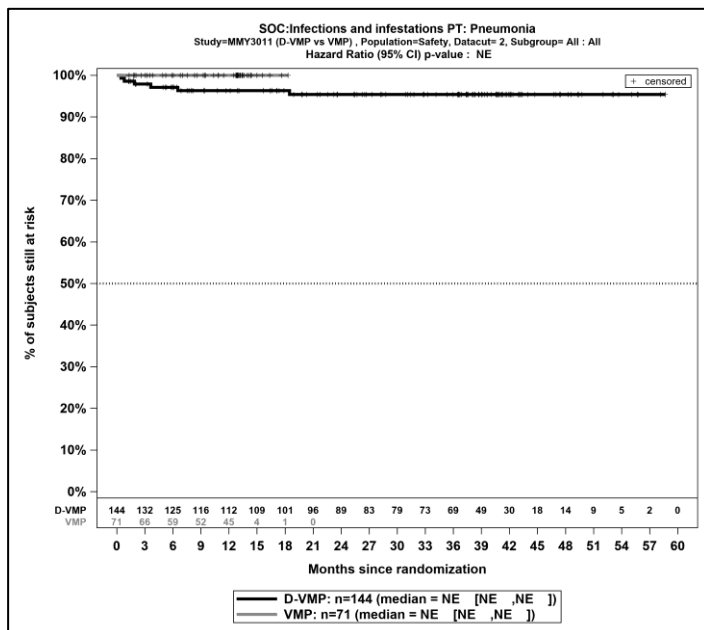
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – PT *Myokardinfarkt*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



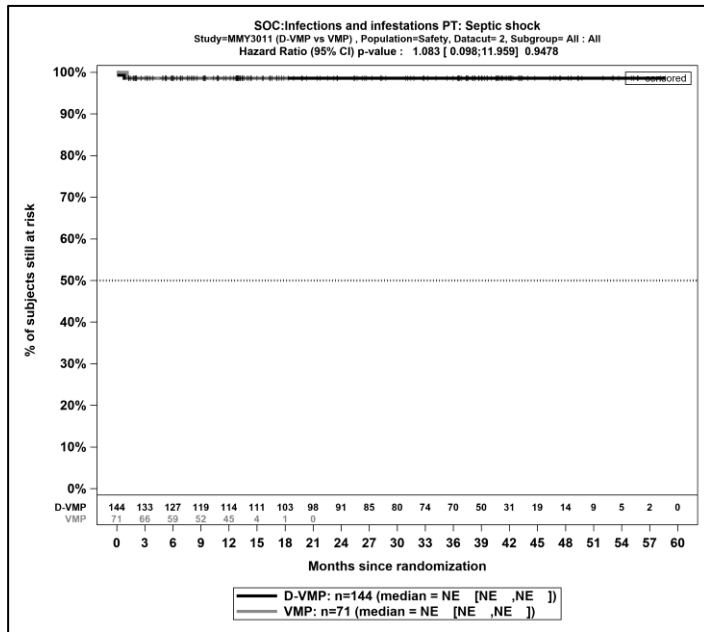
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – PT *Akute Nierenschädigung*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



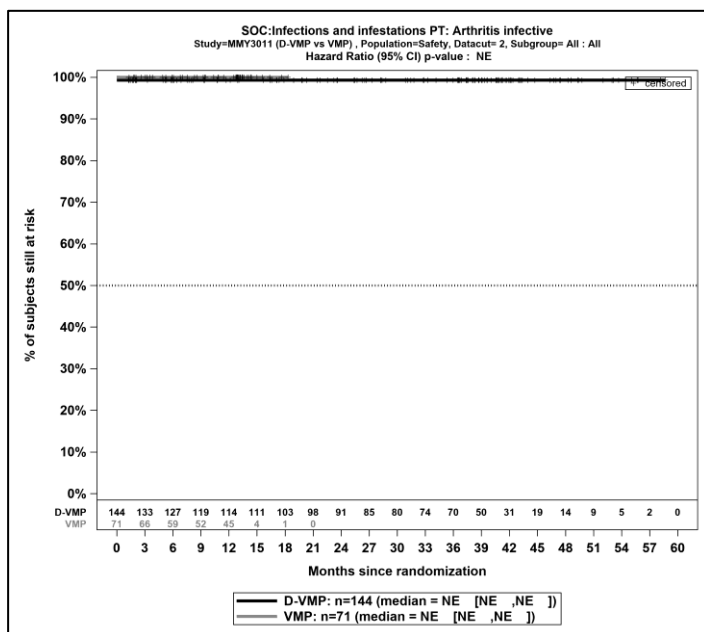
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – PT *Lungenembolie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



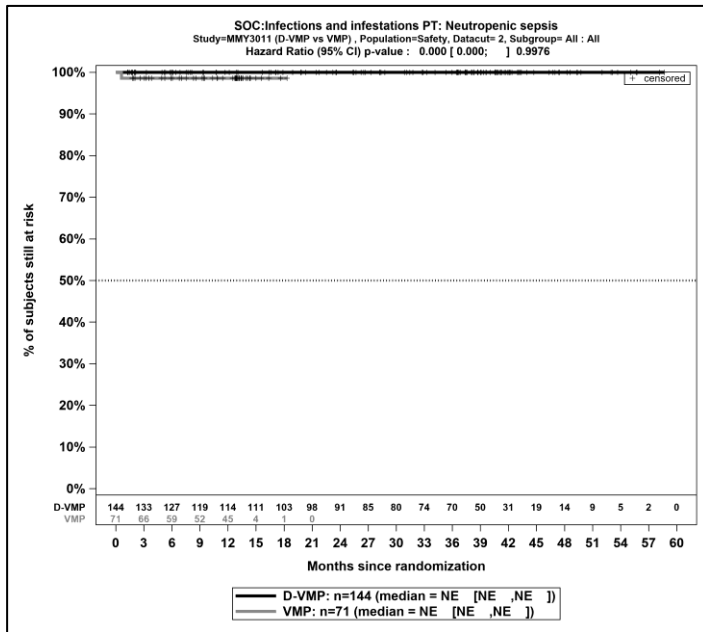
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Pneumonie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



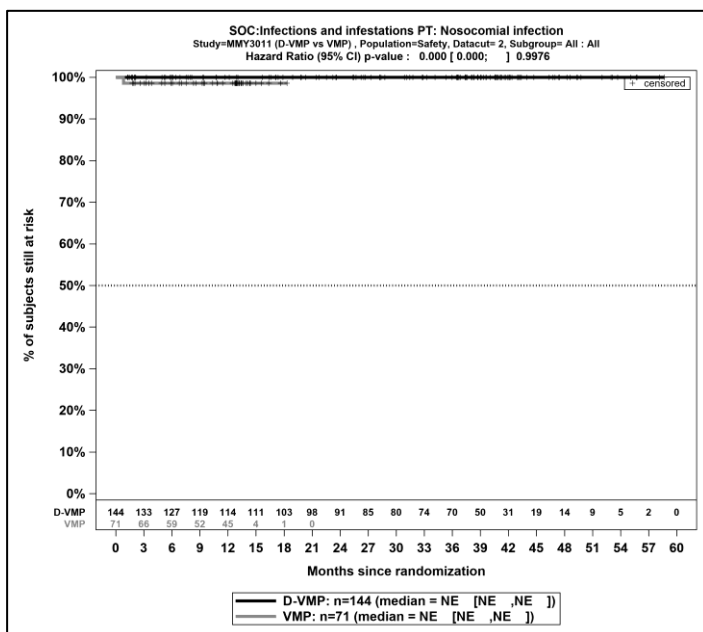
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Septischer Schock*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



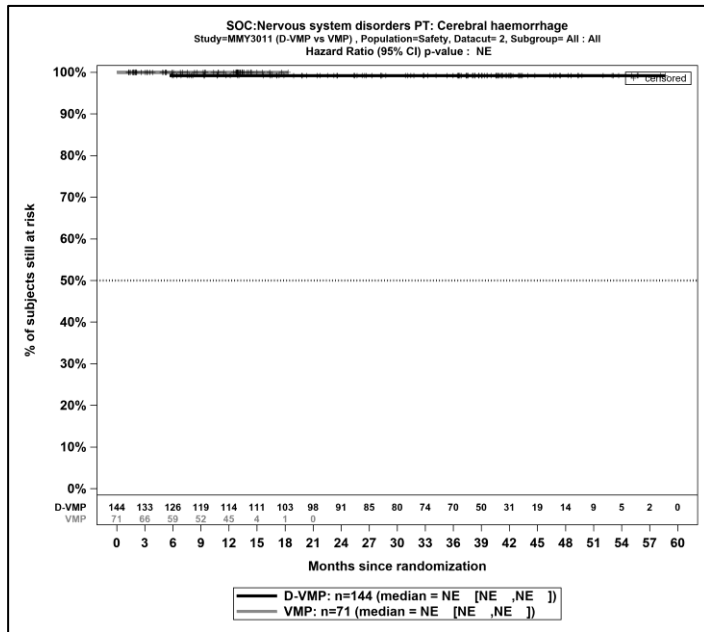
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Arthritis infektiös*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



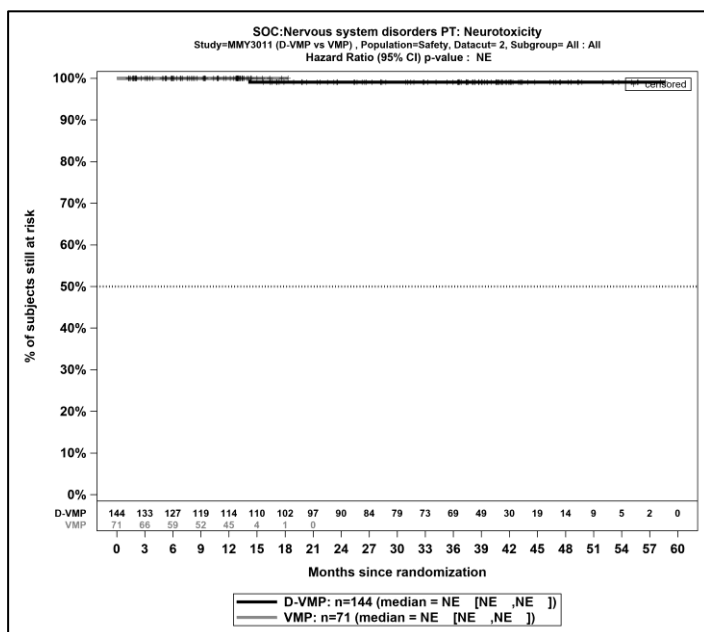
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Neutropenische Sepsis*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



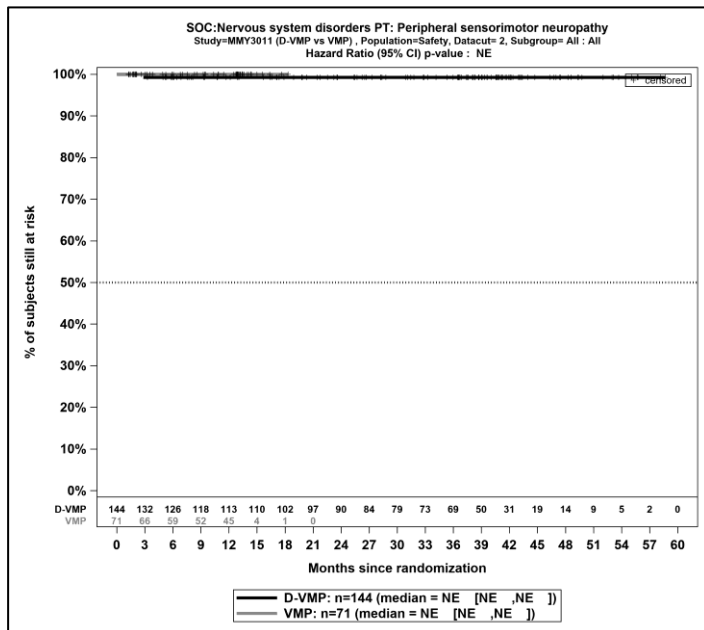
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Nosokomialinfektion*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



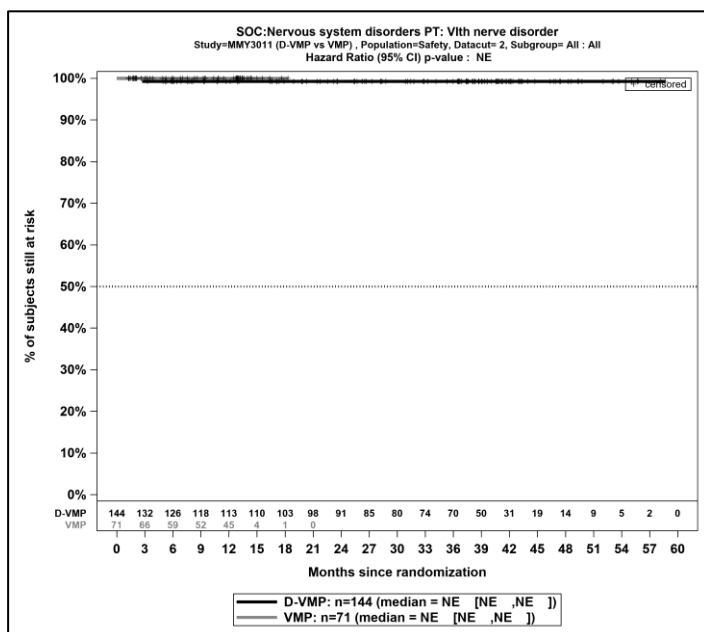
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Hirnblutung*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



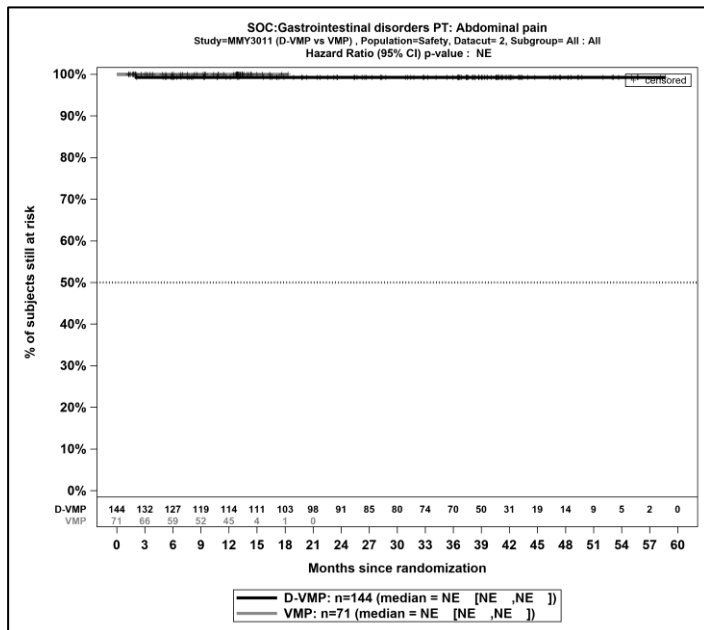
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Neurotoxizität*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



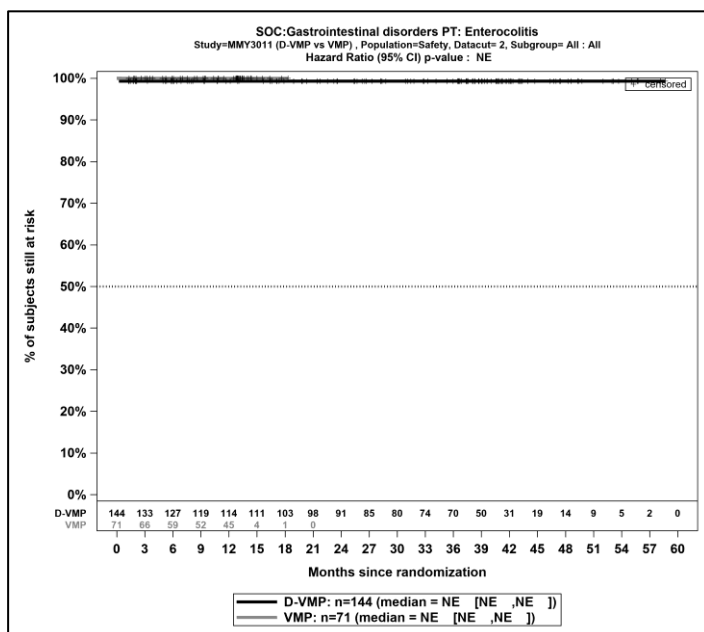
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Periphere sensomotorische Neuropathie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



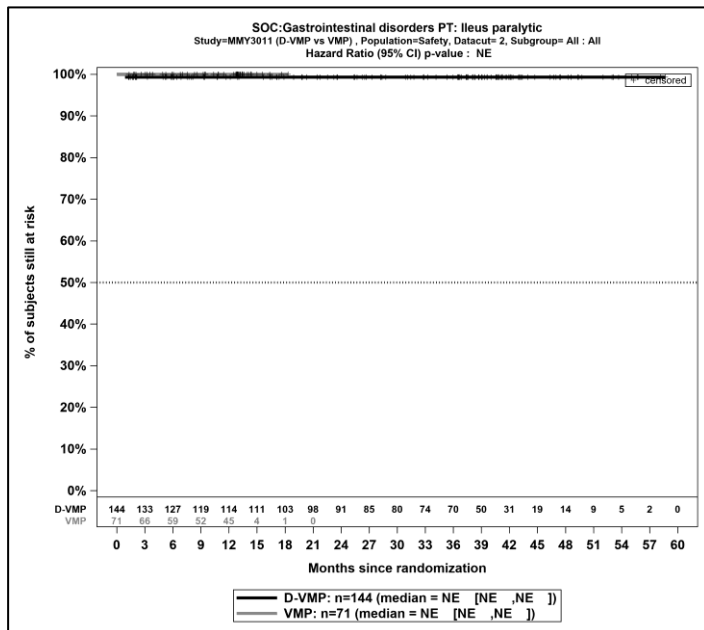
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Erkrankung des VI. Hirnnervs*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



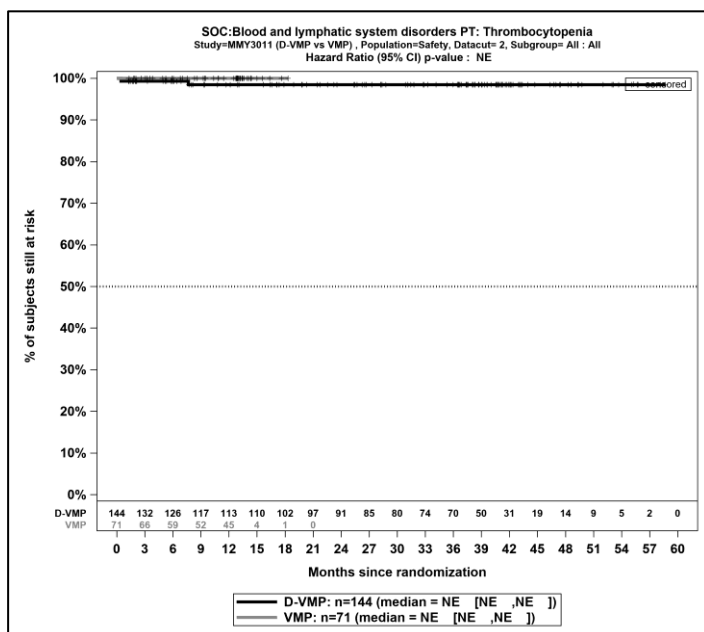
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Abdominalschmerz*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



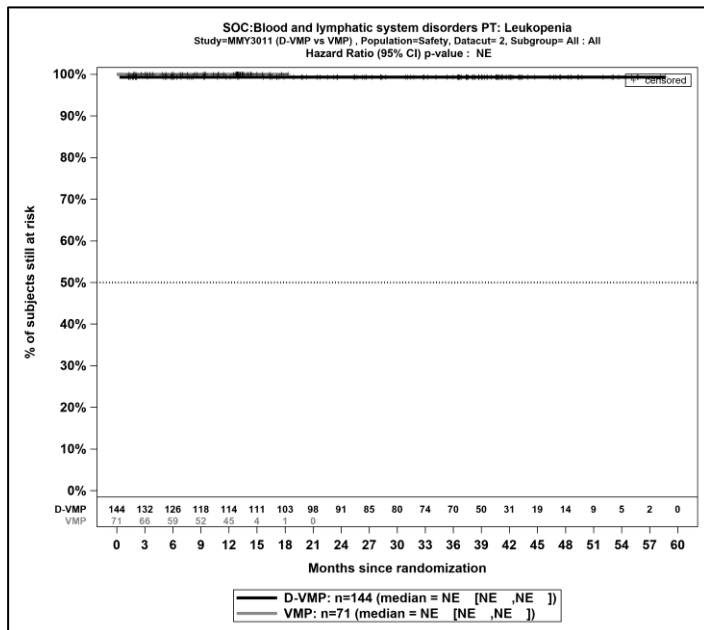
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Enterokolitis*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



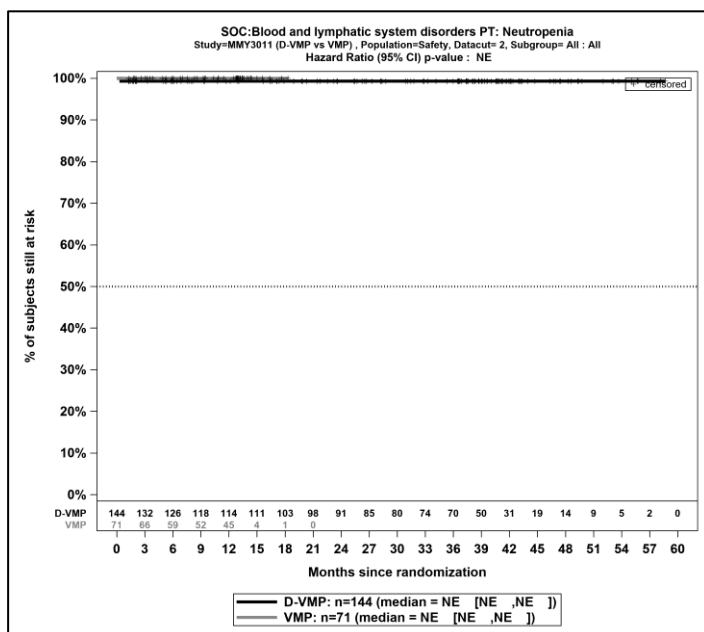
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Ileus paralyticus*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



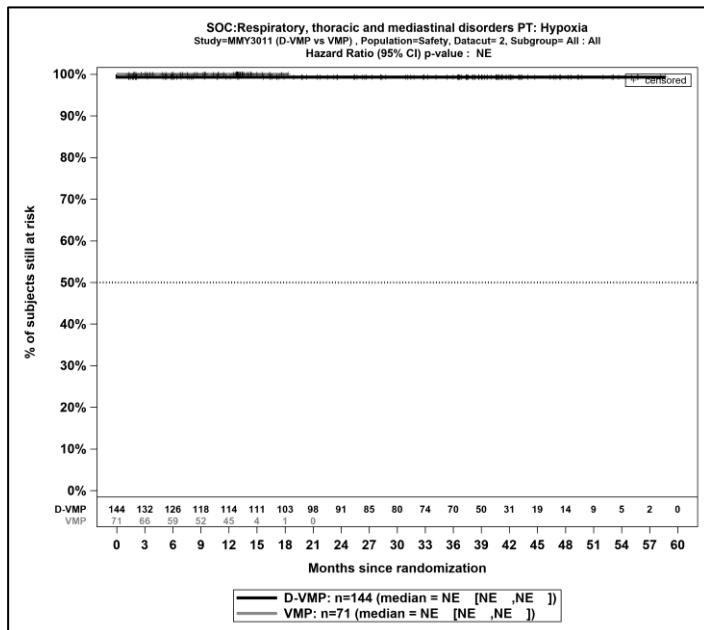
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Thrombozytopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



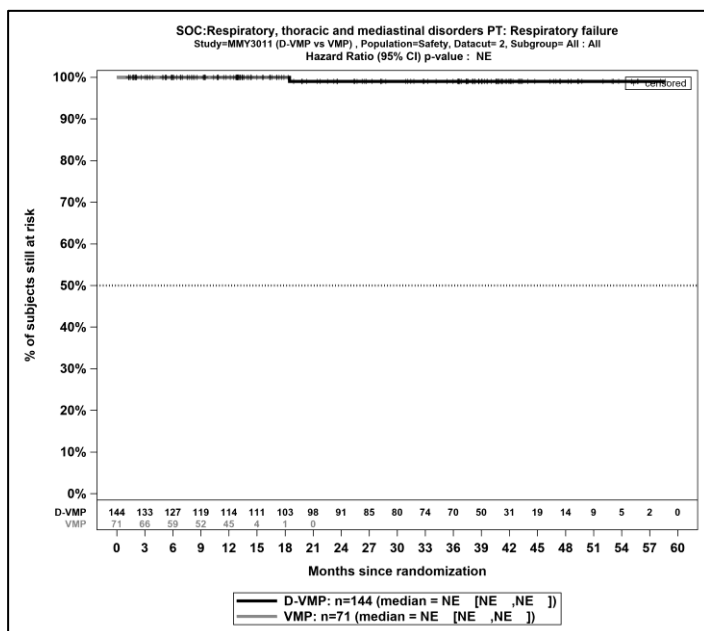
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Leukopenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



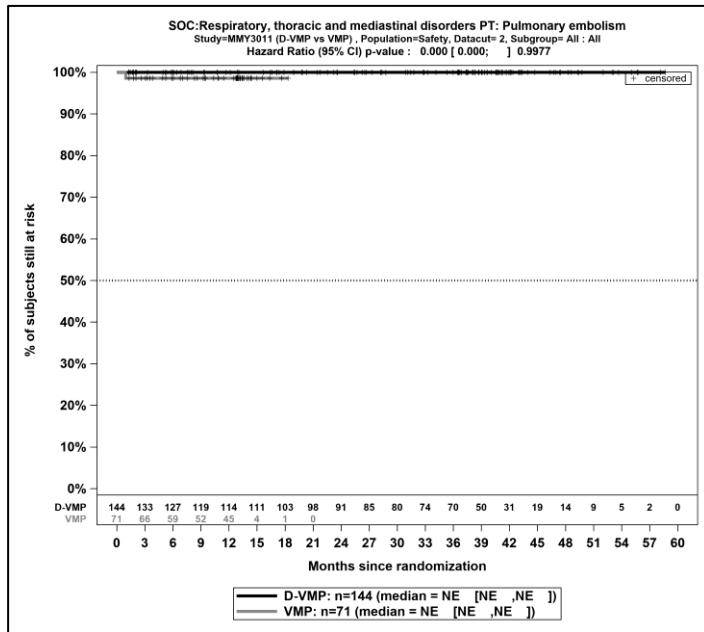
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Neutropenie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



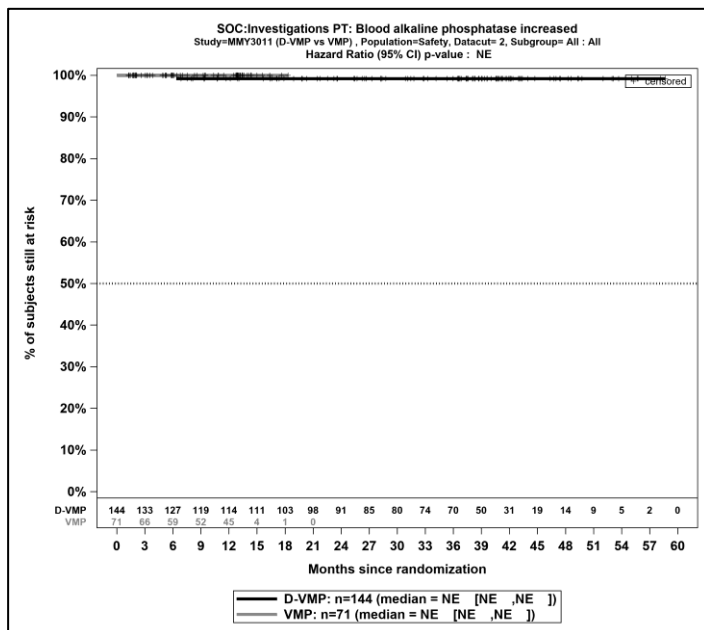
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Hypoxie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



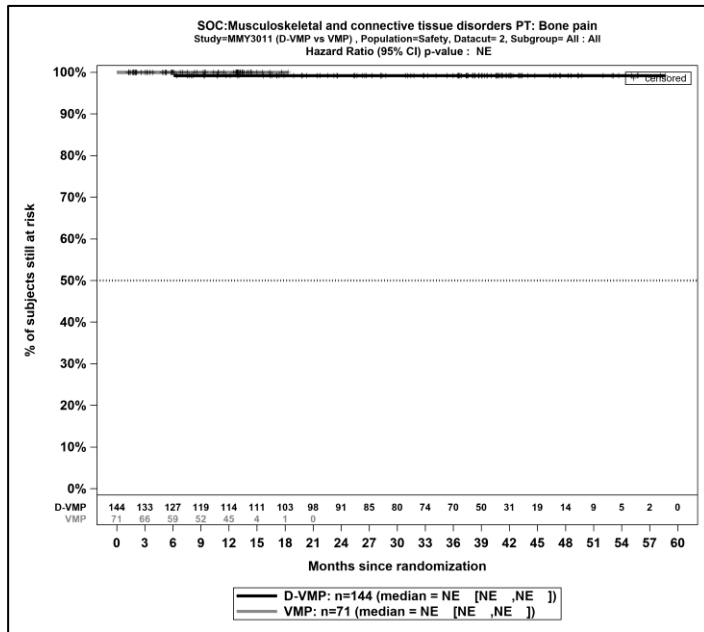
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Respiratorische Insuffizienz*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



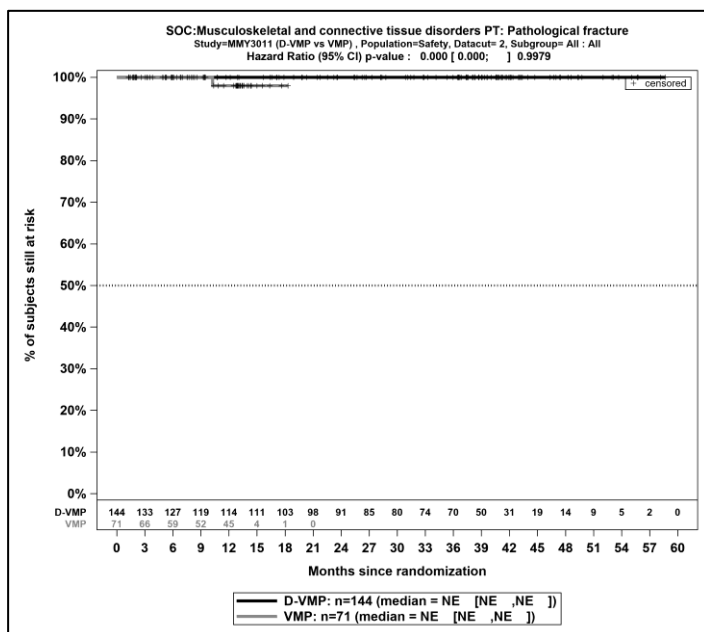
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Lungenembolie*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



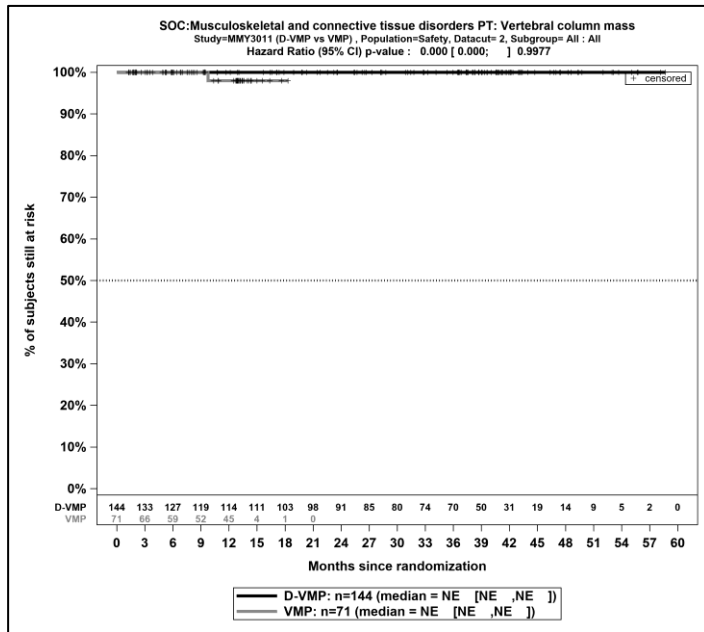
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Alkalische Phosphatase im Blut erhöht*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



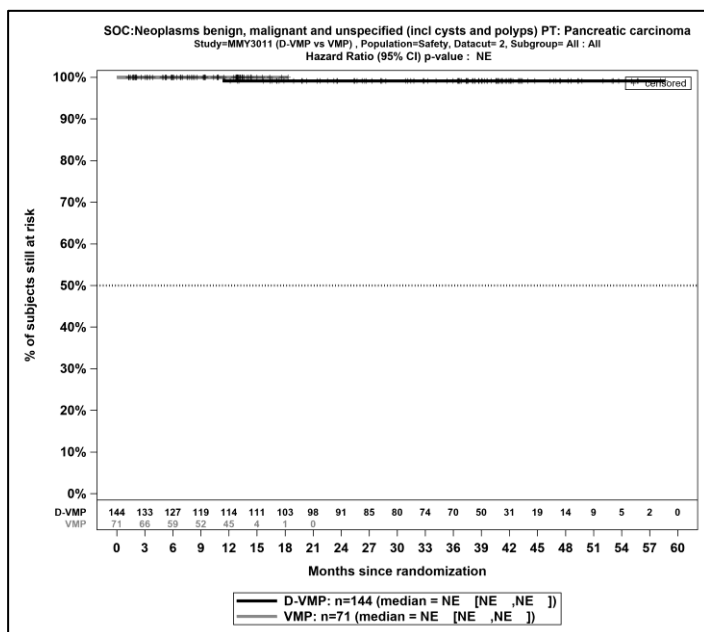
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Knochenschmerzen*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



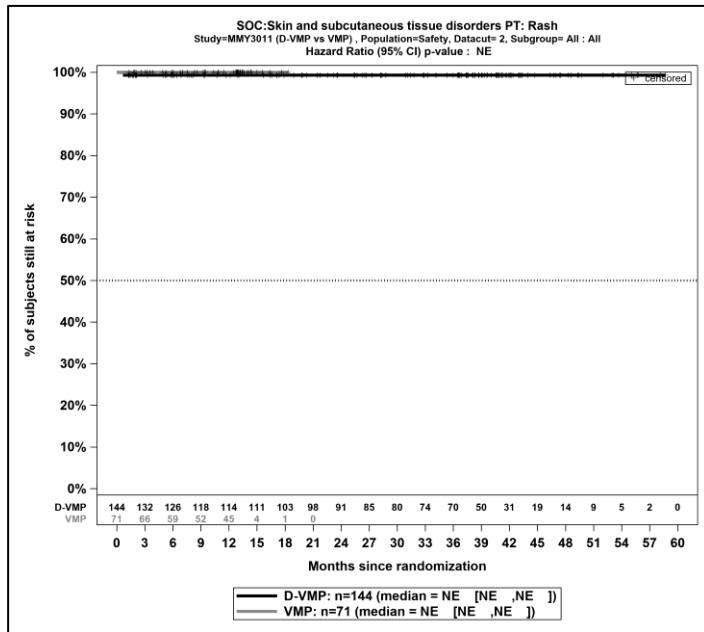
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Pathologische Fraktur*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



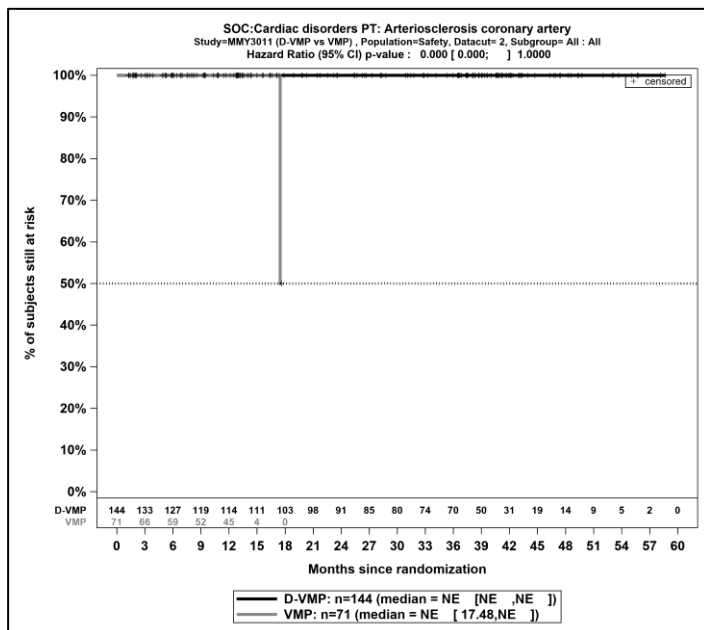
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Raumforderung an der Wirbelsäule*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



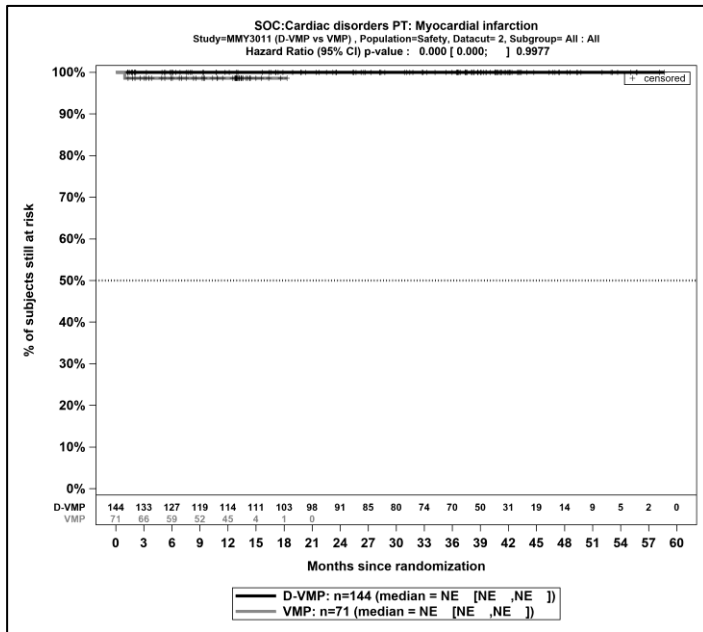
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT *Pankreaskarzinom*, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



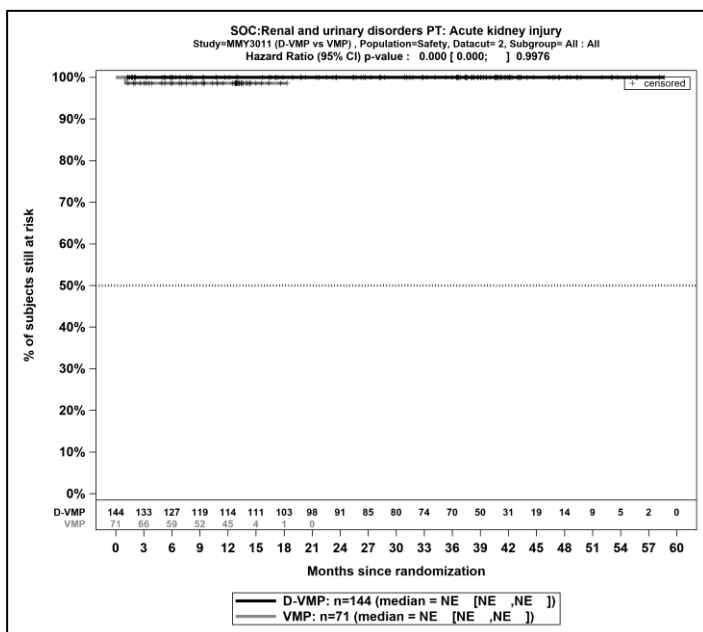
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT Ausschlag, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT Arteriosklerose der Koronararterie, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT Myokardinfarkt, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)* – PT Akute Nierenschädigung, Safety-Population, finaler Datenschnitt, Studie OCTANS

Anhang 4-K: Ergebnisse der Metaanalyse (Modell mit festen Effekten)

In diesem Anhang 4-K werden die Hauptanalysen der Metaanalyse (Modell mit festen Effekten) grafisch und beschreibend dargestellt.

Gesamtüberleben

Tabelle 4-264 (Anhang): Metaanalyse für Mortalität - *Gesamtüberleben* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamtüberleben	
Heterogenitätstest: p=0,786, I ² =0 %	
ALCYONE, OCTANS	0,64 [0,53; 0,78] p<0,0001
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall.	

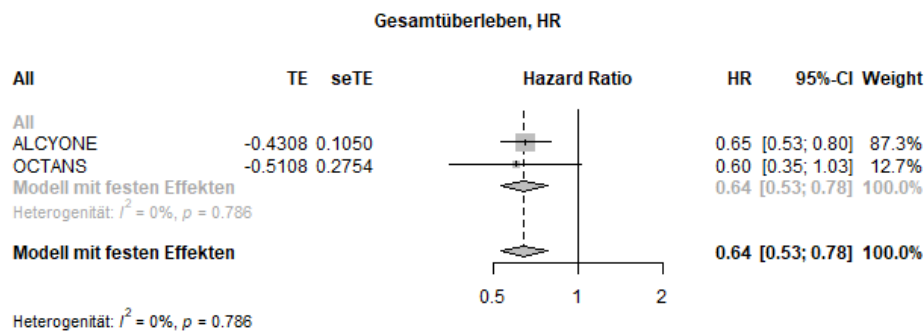


Abbildung 4-342 (Anhang): Metaanalyse für *Gesamtüberleben* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

EQ-5D VAS**EQ-5D VAS erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15**

Tabelle 4-265 (Anhang): Metaanalyse für Morbidität - EQ-5D VAS erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
EQ-5D VAS erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15	
Heterogenitätstest: $p=0,575$, $I^2=0$ %	
ALCYONE, OCTANS	0,85 [0,62; 1,15] p=0,293
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet.	
Abkürzungen: EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; EuroQoL: European Quality of Life; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala.	

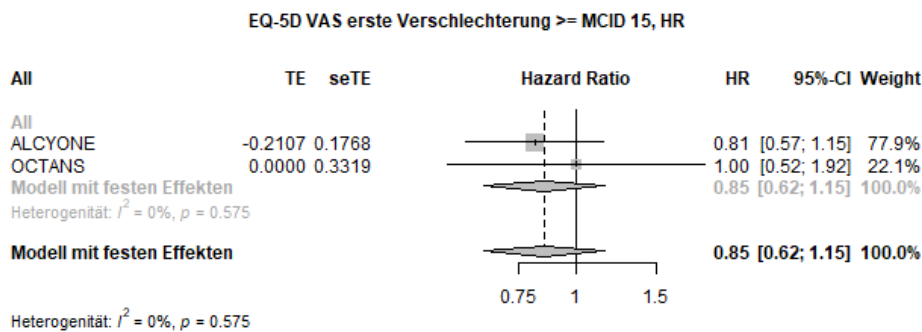


Abbildung 4-343 (Anhang): Metaanalyse für EQ-5D VAS erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen**Schmerz erste Verschlechterung \geq MCID 10**

Tabelle 4-266 (Anhang): Metaanalyse für Morbidität - *Schmerz erste Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Schmerz erste Verschlechterung \geq MCID 10	
Heterogenitätstest: $p=0,295$, $I^2=9\%$	
ALCYONE, OCTANS	0,80 [0,64; 1,02] $p=0,072$
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet.	
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference).	

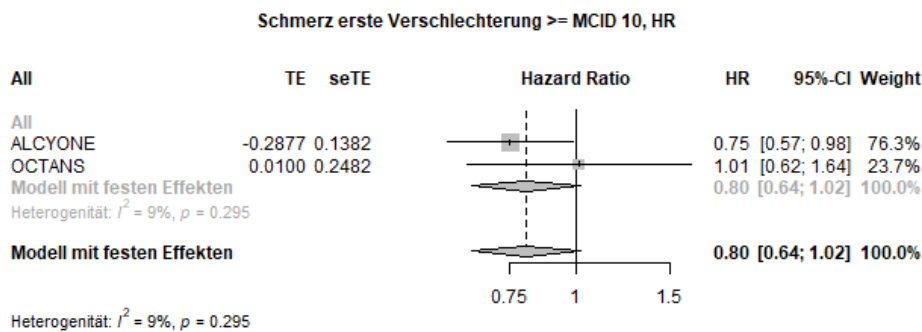


Abbildung 4-344 (Anhang): Metaanalyse für *Schmerz erste Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Fatigue erste Verschlechterung \geq MCID 10

Tabelle 4-267 (Anhang): Metaanalyse für Morbidität - *Fatigue erste Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Fatigue erste Verschlechterung \geq MCID 10	
Heterogenitätstest: $p=0,711$, $I^2=0$ %	
ALCYONE, OCTANS	0,76 [0,61; 0,94] p=0,013
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference).	

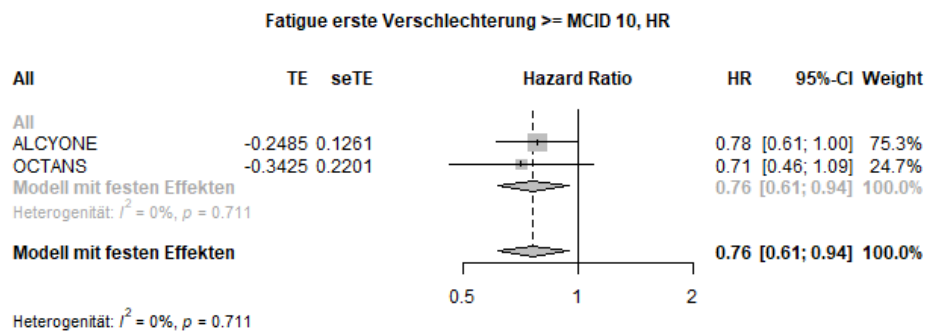


Abbildung 4-345 (Anhang): Metaanalyse für *Fatigue erste Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Dyspnoe erste Verschlechterung \geq MCID 10

Tabelle 4-268 (Anhang): Metaanalyse für Morbidität - *Dyspnoe erste Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Dyspnoe erste Verschlechterung \geq MCID 10	
Heterogenitätstest: $p=0,698$, $I^2=0$ %	
ALCYONE, OCTANS	1,10 [0,86; 1,41] p=0,467
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference).	

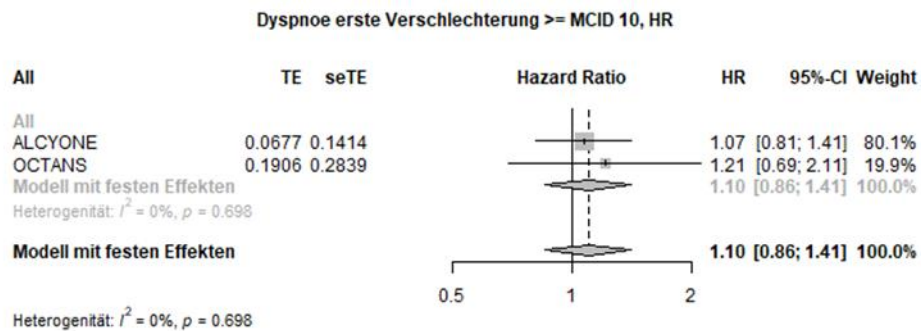


Abbildung 4-346 (Anhang): Metaanalyse für *Dyspnoe erste Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Insomnie erste Verschlechterung \geq MCID 10

Tabelle 4-269 (Anhang): Metaanalyse für Morbidität - *Insomnie erste Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Insomnie erste Verschlechterung \geq MCID 10	
Heterogenitätstest: $p=0,729$, $I^2=0$ %	
ALCYONE, OCTANS	0,88 [0,70; 1,10] $p=0,267$
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference).	

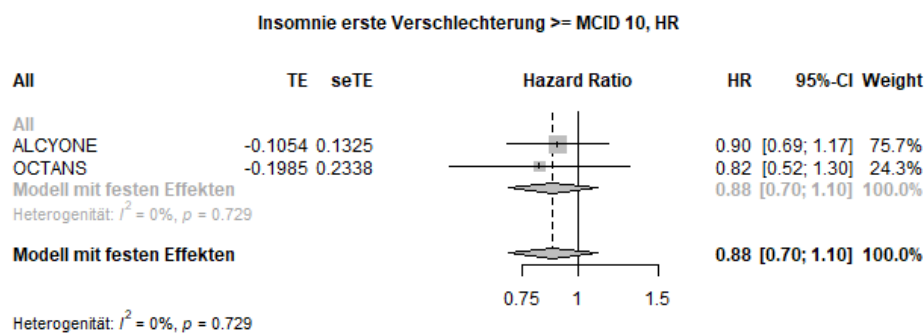


Abbildung 4-347 (Anhang): Metaanalyse für *Insomnie erste Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Appetitlosigkeit erste Verschlechterung \geq MCID 10

Tabelle 4-270 (Anhang): Metaanalyse für Morbidität - *Appetitlosigkeit erste Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Appetitlosigkeit erste Verschlechterung \geq MCID 10	
Heterogenitätstest: p=0,599, I ² =0 %	
ALCYONE, OCTANS	0,94 [0,74; 1,21] p=0,648
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference).	

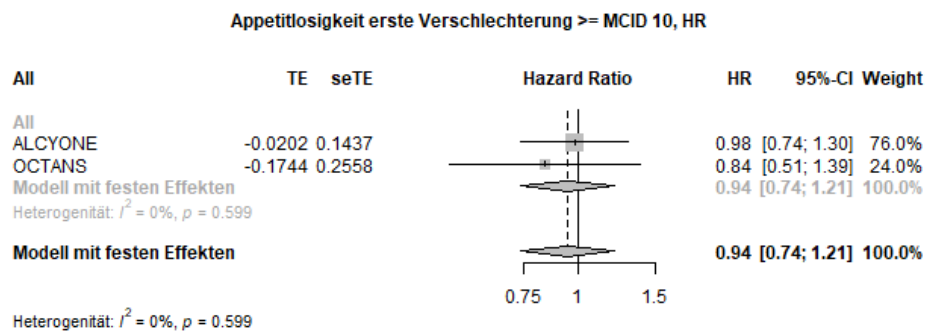


Abbildung 4-348 (Anhang): Metaanalyse für *Appetitlosigkeit erste Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Obstipation erste Verschlechterung \geq MCID 10

Tabelle 4-271 (Anhang): Metaanalyse für Morbidität - *Obstipation erste Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Obstipation erste Verschlechterung \geq MCID 10	
Heterogenitätstest: p=0,911, I ² =0 %	
ALCYONE, OCTANS	0,87 [0,68; 1,13] p=0,297
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference).	

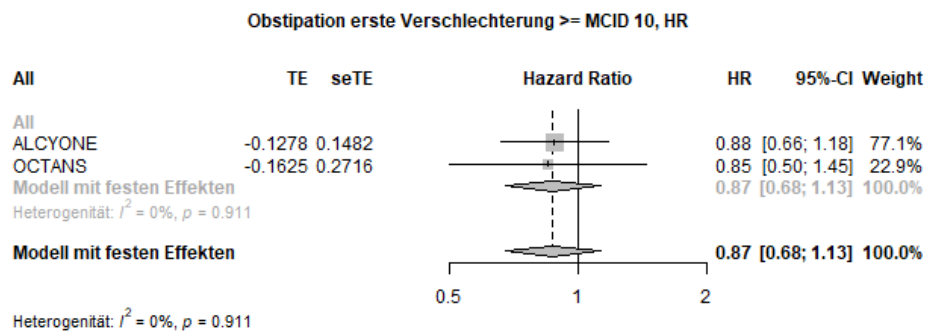


Abbildung 4-349 (Anhang): Metaanalyse für *Obstipation erste Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Diarrhoe erste Verschlechterung \geq MCID 10

Tabelle 4-272 (Anhang): Metaanalyse für Morbidität - *Diarrhoe erste Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Diarrhoe erste Verschlechterung \geq MCID 10	
Heterogenitätstest: p=0,755, I ² =0 %	
ALCYONE, OCTANS	0,98 [0,75; 1,29] p=0,888
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference).	

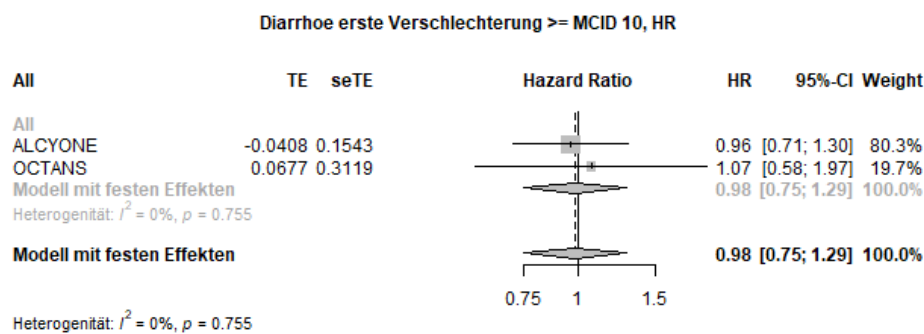


Abbildung 4-350 (Anhang): Metaanalyse für *Diarrhoe erste Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung \geq MCID 10

Tabelle 4-273: Metaanalyse für Morbidität - *Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung \geq MCID 10	
Heterogenitätstest: $p=0,365$, $I^2=0\%$	
ALCYONE, OCTANS	0,92 [0,71; 1,19] p=0,521
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference).	

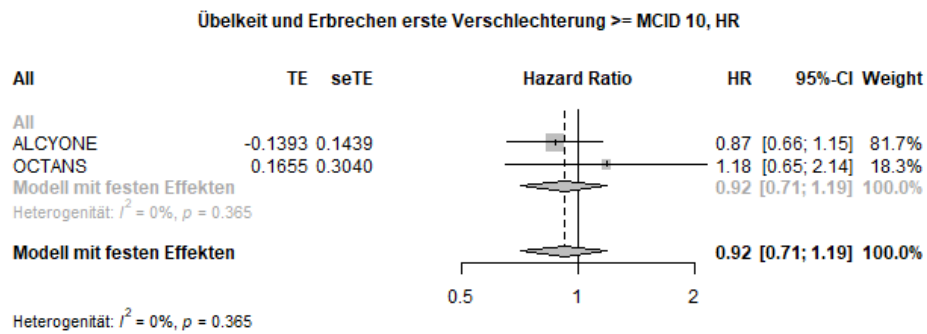


Abbildung 4-351 (Anhang): Metaanalyse für *Übelkeit und Erbrechen erste Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung \geq MCID 10

Tabelle 4-274 (Anhang): Metaanalyse für Morbidität - *Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung \geq MCID 10	
Heterogenitätstest: $p=0,861$, $I^2=0$ %	
ALCYONE, OCTANS	0,91 [0,71; 1,17] p=0,459
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference).	

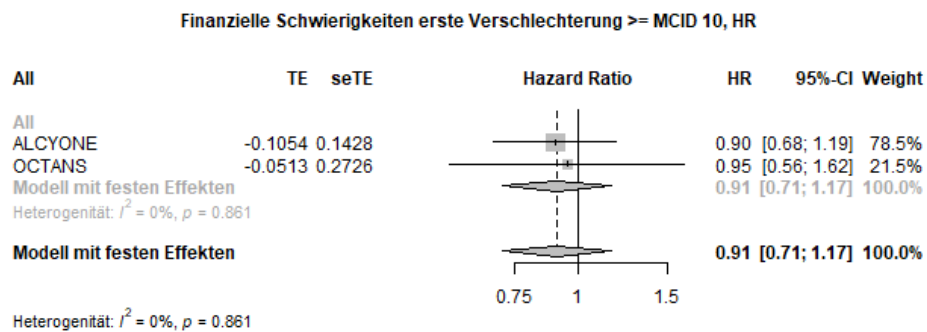


Abbildung 4-352 (Anhang): Metaanalyse für *Finanzielle Schwierigkeiten erste Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung ≥ MCID 10

Tabelle 4-275 (Anhang): Metaanalyse für gesundheitsbezogene Lebensqualität - *Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung ≥ MCID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung ≥ MCID 10	
Heterogenitätstest: p=0,787, I ² =0 %	
ALCYONE, OCTANS	0,73 [0,58; 0,93] p=0,012
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference).	

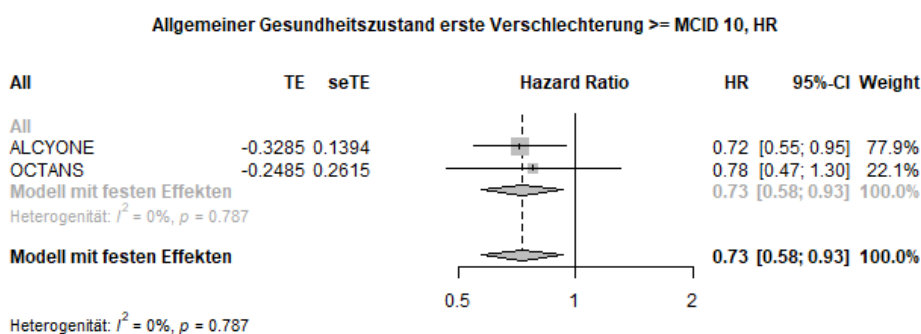


Abbildung 4-353 (Anhang): Metaanalyse für *Allgemeiner Gesundheitszustand erste Verschlechterung ≥ MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Physische Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10

Tabelle 4-276 (Anhang): Metaanalyse für gesundheitsbezogene Lebensqualität - *Physische Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Physische Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10	
Heterogenitätstest: p=0,259, I ² =22 %	
ALCYONE, OCTANS	0,82 [0,64; 1,06] p=0,126
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference).	

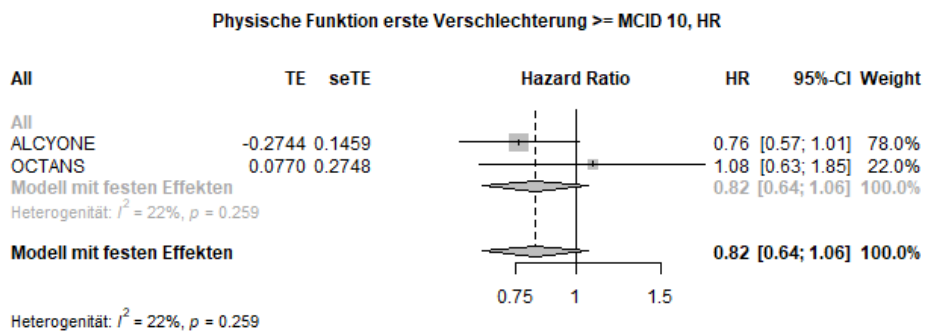


Abbildung 4-354 (Anhang): Metaanalyse für *Physische Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Rollenfunktion erste Verschlechterung \geq MCID 10

Tabelle 4-277 (Anhang): Metaanalyse für gesundheitsbezogene Lebensqualität - *Rollenfunktion erste Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Rollenfunktion erste Verschlechterung \geq MCID 10	
Heterogenitätstest: $p=0,580$, $I^2=0$ %	
ALCYONE, OCTANS	0,80 [0,64; 1,01] p=0,056
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference).	

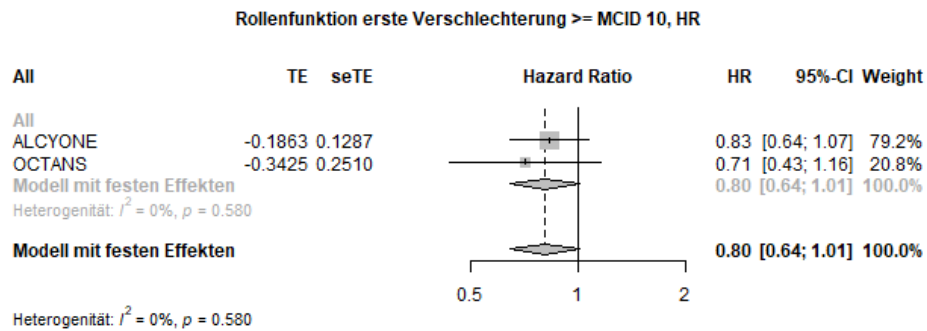


Abbildung 4-355 (Anhang): Metaanalyse für *Rollenfunktion erste Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Emotionale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10

Tabelle 4-278 (Anhang): Metaanalyse für gesundheitsbezogene Lebensqualität - *Emotionale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Emotionale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10	
Heterogenitätstest: p=0,716, I ² =0 %	
ALCYONE, OCTANS	0,91 [0,69; 1,20] p=0,522
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference).	

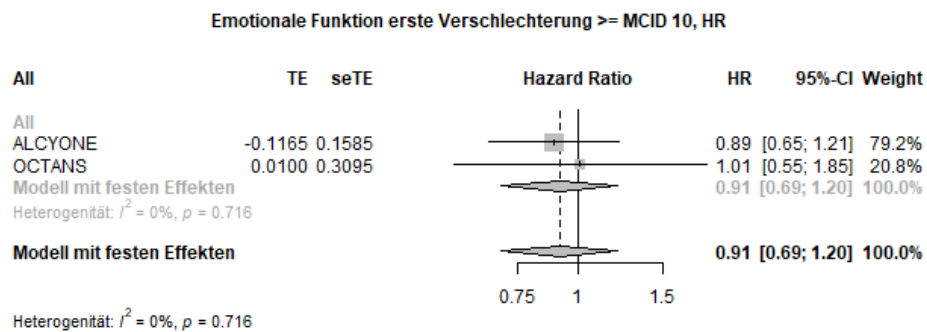


Abbildung 4-356 (Anhang): Metaanalyse für *Emotionale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Soziale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10

Tabelle 4-279 (Anhang): Metaanalyse für gesundheitsbezogene Lebensqualität - *Soziale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Soziale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10	
Heterogenitätstest: $p=0,967$, $I^2=0\%$	
ALCYONE, OCTANS	0,89 [0,71; 1,12] p=0,324
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference).	

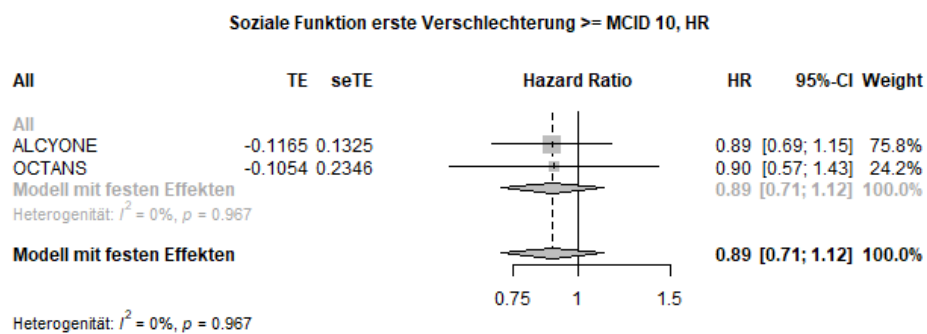


Abbildung 4-357 (Anhang): Metaanalyse für *Soziale Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Kognitive Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10

Tabelle 4-280 (Anhang): Metaanalyse für gesundheitsbezogene Lebensqualität - *Kognitive Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Kognitive Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10	
Heterogenitätstest: $p=1,000$, $I^2=0$ %	
ALCYONE, OCTANS	0,98 [0,79; 1,21] p=0,852
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference).	

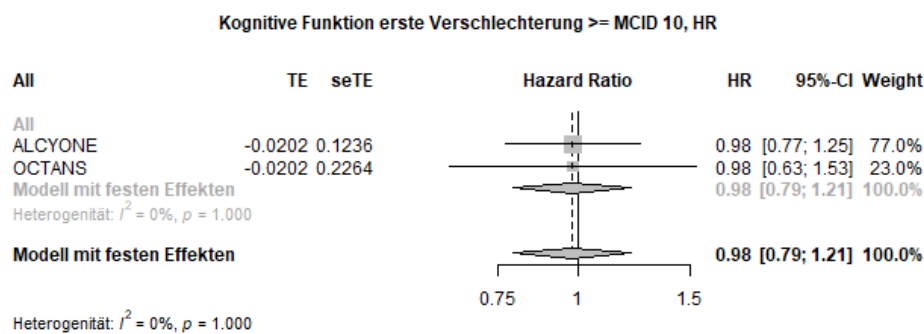


Abbildung 4-358 (Anhang): Metaanalyse für *Kognitive Funktion erste Verschlechterung \geq MCID 10* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-281 (Anhang) Metaanalyse für Verträglichkeit - *Jegliche UE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Jegliche UE	
Heterogenitätstest: p=0,157, I ² =50 %	
ALCYONE, OCTANS	1,38 [1,18; 1,60] p<0,0001
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

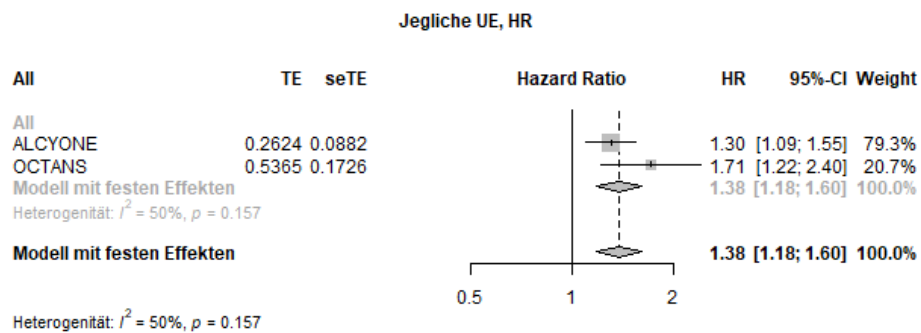


Abbildung 4-359 (Anhang): Metaanalyse für *Jegliche UE* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Tabelle 4-282 (Anhang): Metaanalyse für Verträglichkeit - *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
Heterogenitätstest: $p=0,257$, $I^2=22\%$	
ALCYONE, OCTANS	1,12 [0,96; 1,31] p=0,138
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

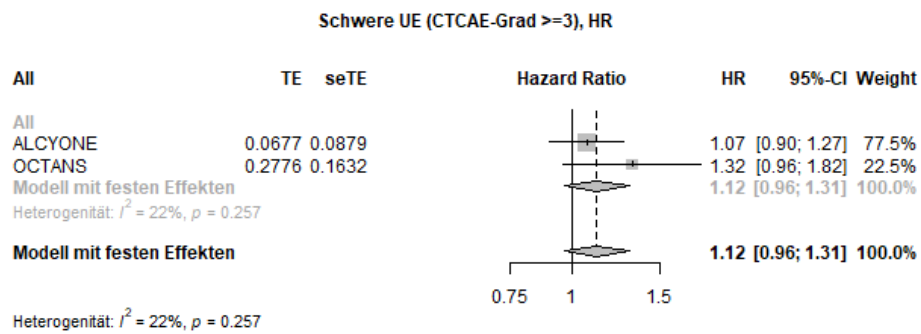


Abbildung 4-360 (Anhang): Metaanalyse für *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Schwerwiegende UE

Tabelle 4-283 (Anhang): Metaanalyse für Verträglichkeit - *Schwerwiegende UE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Schwerwiegende UE	
Heterogenitätstest: p=0,867, I ² =0 %	
ALCYONE, OCTANS	1,16 [0,93; 1,44] p=0,187
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

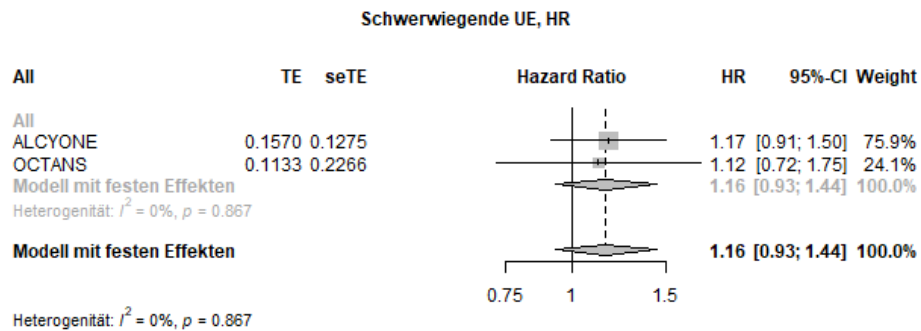


Abbildung 4-361 (Anhang): Metaanalyse für *Schwerwiegende UE* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)

Tabelle 4-284 (Anhang): Metaanalyse für Verträglichkeit - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)	
Heterogenitätstest: $p=0,779$, $I^2=0$ %	
ALCYONE, OCTANS	0,50 [0,29; 0,86] p=0,012
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

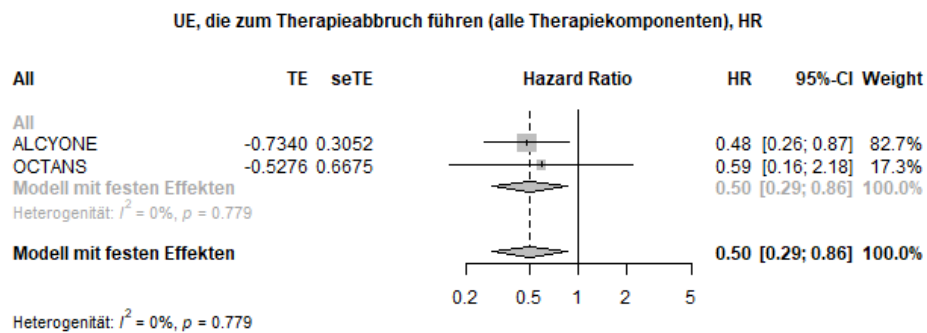


Abbildung 4-362 (Anhang): Metaanalyse für UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)

Tabelle 4-285 (Anhang): Metaanalyse für Verträglichkeit - UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)	
Heterogenitätstest: $p=0,314$, $I^2=2$ %	
ALCYONE, OCTANS	0,90 [0,60; 1,36] p=0,623
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

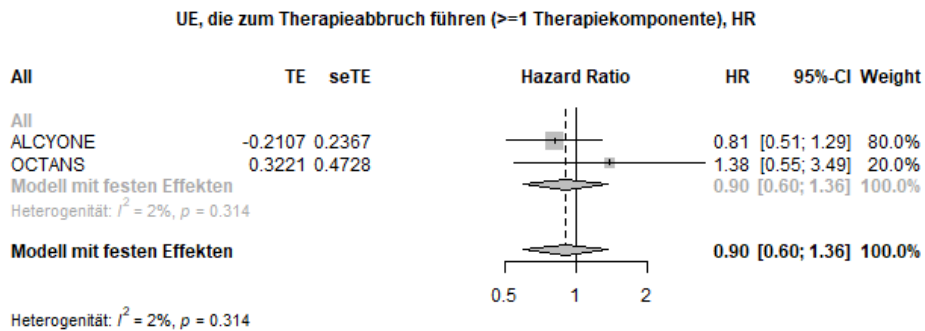


Abbildung 4-363 (Anhang): Metaanalyse UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente) aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Tabelle 4-286 (Anhang): Metaanalyse für Verträglichkeit – *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	
Heterogenitätstest: p=0,806, I ² =0 %	
ALCYONE, OCTANS	1,45 [1,21; 1,73] p<0,0001
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), HR

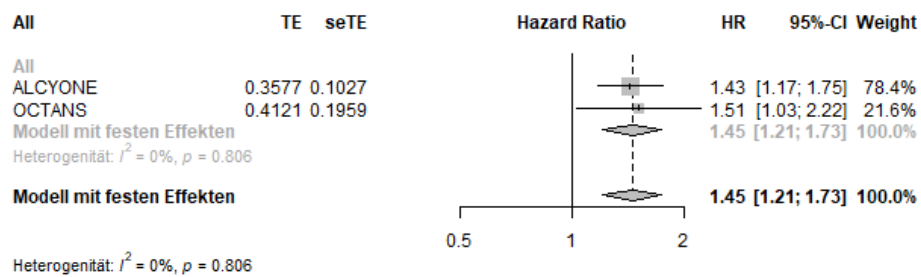


Abbildung 4-364 (Anhang): Metaanalyse *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Tabelle 4-287 (Anhang): Metaanalyse für Verträglichkeit - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	
Heterogenitätstest: p=0,982, I ² =0 %	
ALCYONE, OCTANS	1,43 [0,95; 1,91] p=0,014
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), HR

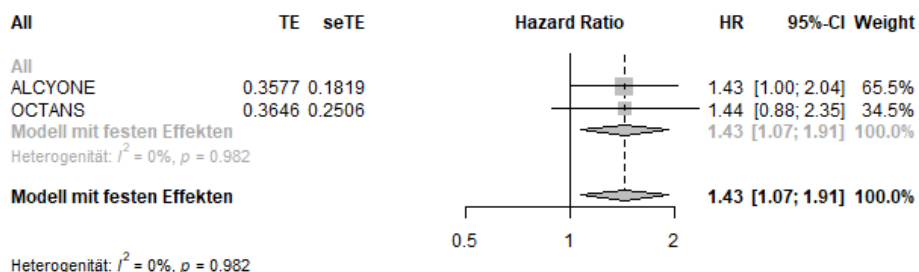


Abbildung 4-365 (Anhang): Metaanalyse Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Tabelle 4-288 (Anhang): Metaanalyse für Verträglichkeit - *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	
Heterogenitätstest: $p=0,252$, $I^2=24$ %	
ALCYONE, OCTANS	1,95 [1,38; 2,76] p=0,000
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

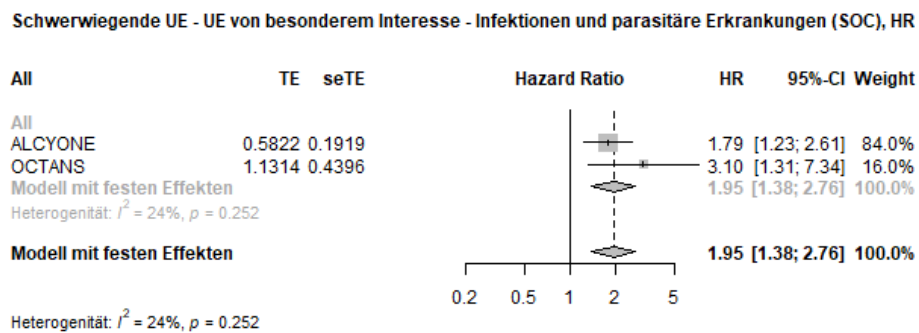


Abbildung 4-366 (Anhang): Metaanalyse *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Tabelle 4-289 (Anhang): Metaanalyse für Verträglichkeit – *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</i>	
Heterogenitätstest: p = 0,374, I ² =0%	
ALCYONE, OCTANS	0,60 [0,18; 1,93] p=0,388
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

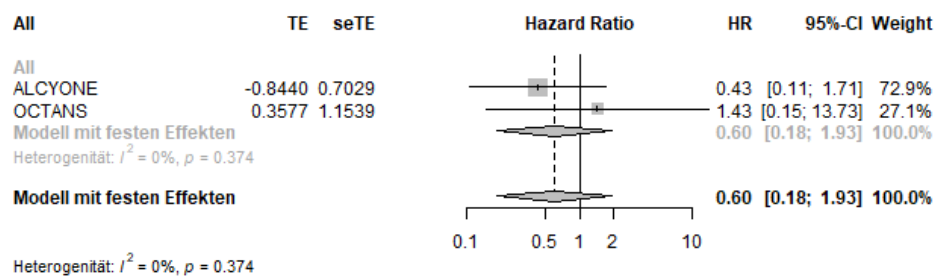


Abbildung 4-367 (Anhang): Metaanalyse *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Tabelle 4-290 (Anhang): Metaanalyse für Verträglichkeit – *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</i>	
Heterogenitätstest: p = 0,223, I ² =33%	
ALCYONE, OCTANS	1,05 [0,37; 2,98] p=0,920
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC),

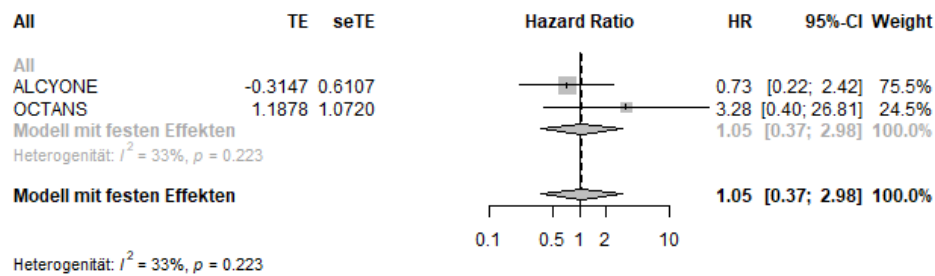


Abbildung 4-368 (Anhang): Metaanalyse *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome

Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome

Zu geringe Anzahl an Ereignissen, weswegen Darstellung der HR nicht möglich.

UE von besonderem Interesse – Opportunistische Infektionen

Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen

Tabelle 4-291 (Anhang): Metaanalyse für Verträglichkeit – *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen	
Heterogenitätstest: p=0,353, I ² =0 %	
ALCYONE, OCTANS	1,09 [0,71; 1,67] p=0,690
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

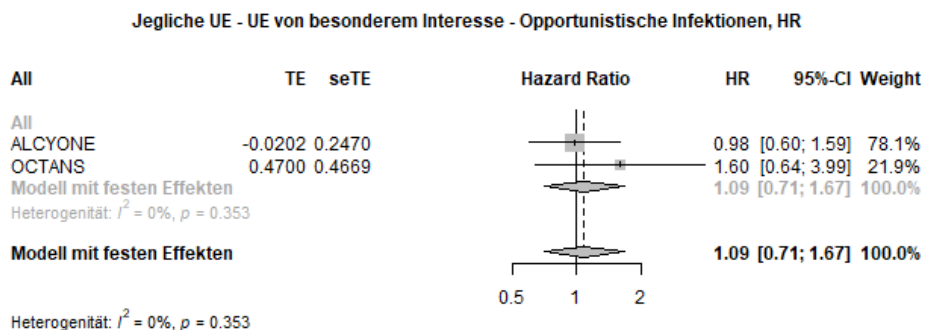


Abbildung 4-369 (Anhang): Metaanalyse *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen

Tabelle 4-292 (Anhang): Metaanalyse für Verträglichkeit - *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen	
Heterogenitätstest: $p=0,937$, $I^2=0$ %	
ALCYONE, OCTANS	0,62 [0,23; 1,64] p=0,335
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

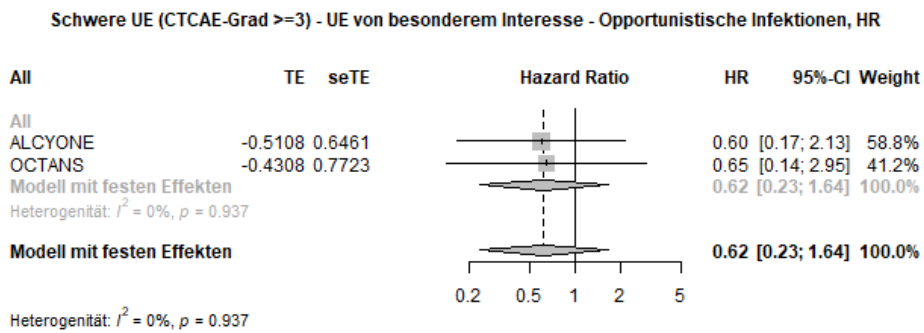


Abbildung 4-370 (Anhang): Metaanalyse *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen

Tabelle 4-293 (Anhang): Metaanalyse für Verträglichkeit - *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen	
Heterogenitätstest: $p=0,896$, $I^2=0$ %	
ALCYONE, OCTANS	1,60 [0,16; 2,26] p=0,451
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

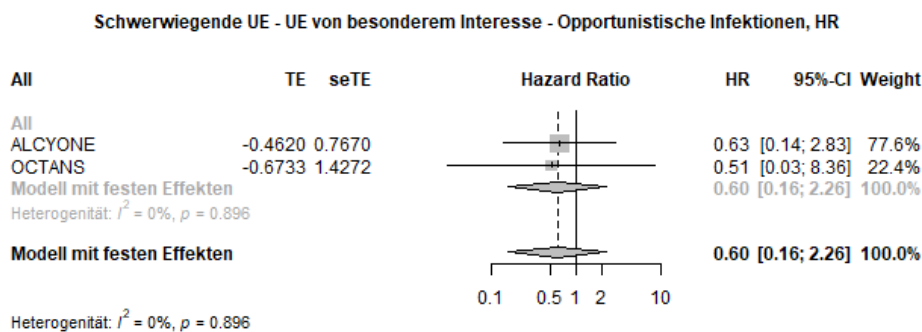


Abbildung 4-371 (Anhang): Metaanalyse *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen

Zu geringe Anzahl an Ereignissen, weswegen Darstellung der HR nicht möglich.

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Opportunistische Infektionen

Zu geringe Anzahl an Ereignissen, weswegen Darstellung der HR nicht möglich.

UE von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie

Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie

Tabelle 4-294 (Anhang): Metaanalyse für Verträglichkeit – Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie	
Heterogenitätstest: p=0,809, I ² =0 %	
ALCYONE, OCTANS	0,73 [0,58; 0,92] p=0,007
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

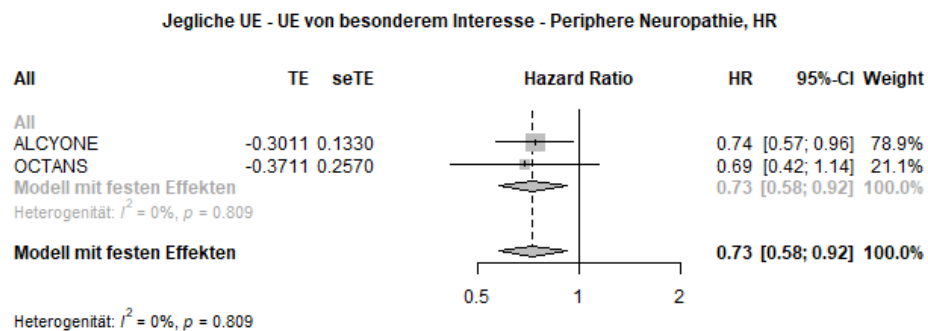


Abbildung 4-372 (Anhang): Metaanalyse Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie

Tabelle 4-295 (Anhang): Metaanalyse für Verträglichkeit - *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie	
Heterogenitätstest: $p=0,462$, $I^2=0$ %	
ALCYONE, OCTANS	0,62 [0,31; 1,26] p=0,189
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

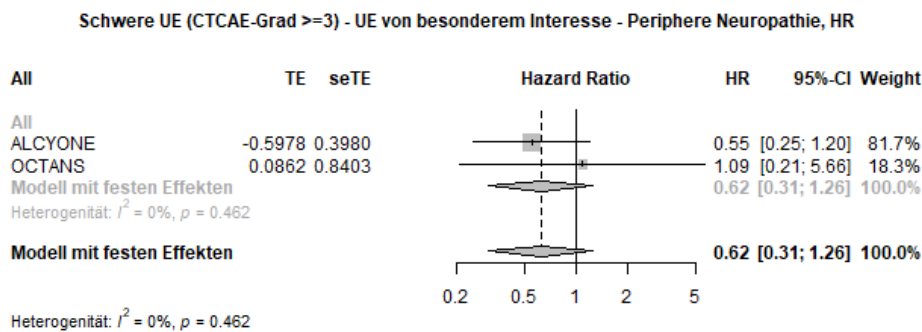


Abbildung 4-373 (Anhang): Metaanalyse *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie

Tabelle 4-296 (Anhang): Metaanalyse für Verträglichkeit - *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
<i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie</i>	
Heterogenitätstest: $p=0,575$, $I^2=0$ %	
ALCYONE, OCTANS	1,46 [0,37; 5,83] p=0,592
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

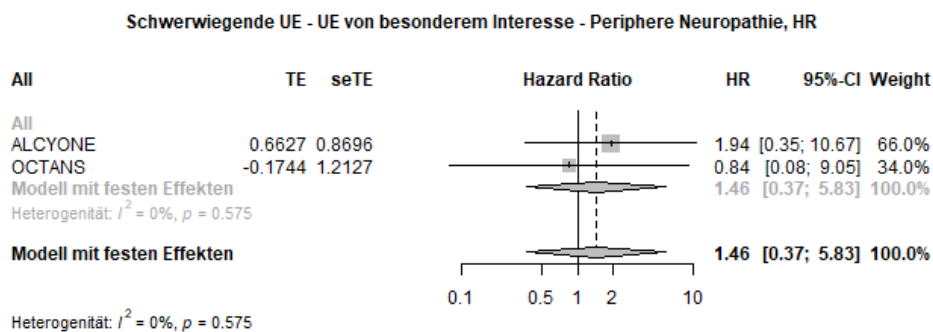


Abbildung 4-374 (Anhang): Metaanalyse *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie

Zu geringe Anzahl an Ereignissen, weswegen Darstellung der HR nicht möglich.

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie

Zu geringe Anzahl an Ereignissen, weswegen Darstellung der HR nicht möglich.

UE von besonderem Interesse – Blutungen

Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen

Tabelle 4-297 (Anhang): Metaanalyse für Verträglichkeit – *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – Blutungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen	
Heterogenitätstest: p=0,804, I ² =0 %	
ALCYONE, OCTANS	1,12 [0,75; 1,67] p=0,579
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

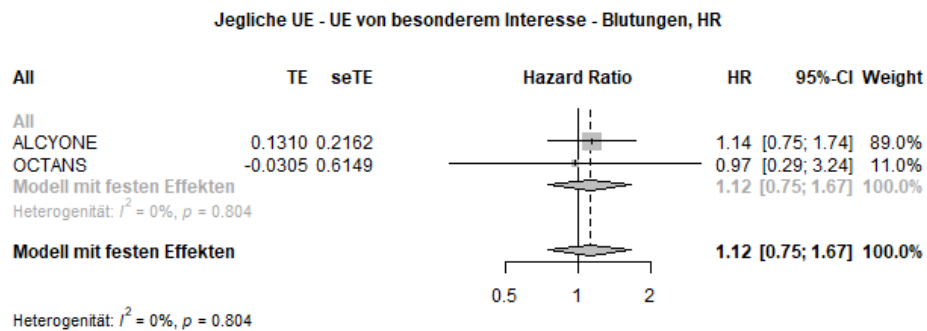


Abbildung 4-375 (Anhang): Metaanalyse *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen

Tabelle 4-298 (Anhang): Metaanalyse für Verträglichkeit - *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen	
Heterogenitätstest: $p=0,275$, $I^2=16\%$	
ALCYONE, OCTANS	1,35 [0,52; 3,51] p=0,542
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

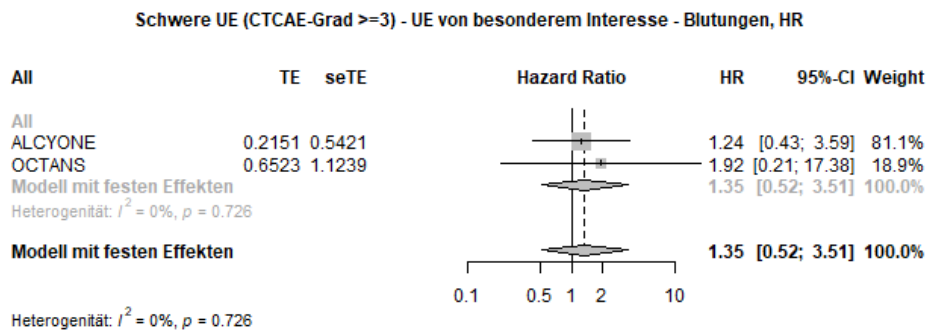


Abbildung 4-376 (Anhang): Metaanalyse *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Blutungen* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen

Tabelle 4-299 (Anhang): Metaanalyse für Verträglichkeit - *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen	
Heterogenitätstest: p=0,800, I ² =0 %	
ALCYONE, OCTANS	1,18 [0,45; 3,13] p=0,736
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

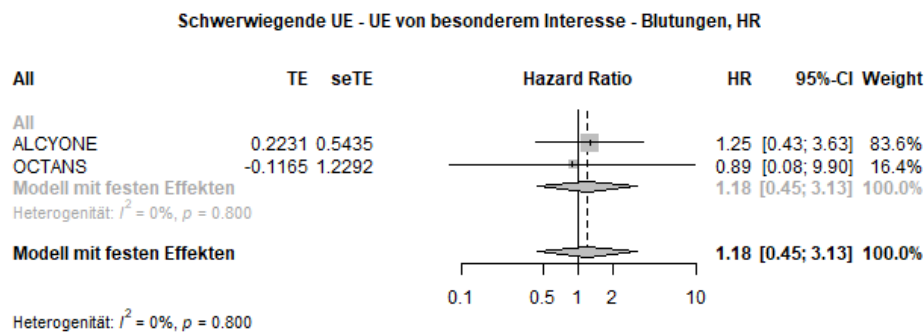


Abbildung 4-377 (Anhang): Metaanalyse *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Blutungen* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Blutungen

Zu geringe Anzahl an Ereignissen, weswegen Darstellung der HR nicht möglich.

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Blutungen

Zu geringe Anzahl an Ereignissen, weswegen Darstellung der HR nicht möglich.

UE von besonderem Interesse – Lymphopenie*Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie*

Tabelle 4-300 (Anhang): Metaanalyse für Verträglichkeit – *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – Lymphopenie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie	
Heterogenitätstest: p=0,931, I ² =0 %	
ALCYONE, OCTANS	1,05 [0,77; 1,45] p=0,747
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

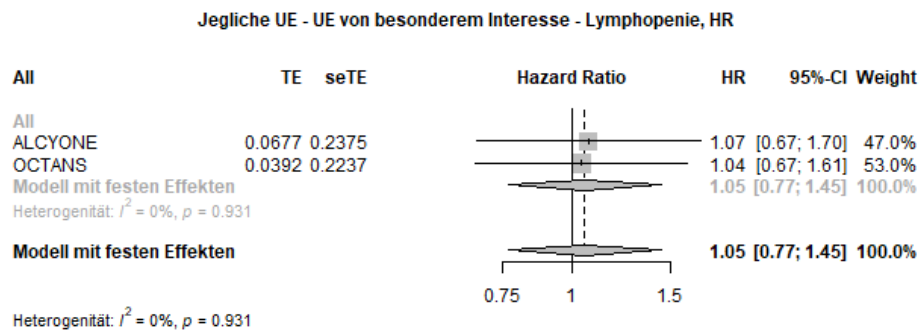


Abbildung 4-378 (Anhang): Metaanalyse *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie

Tabelle 4-301 (Anhang): Metaanalyse für Verträglichkeit - *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie	
Heterogenitätstest: $p=0,706$, $I^2=0$ %	
ALCYONE, OCTANS	1,36 [0,91; 2,03] p=0,130
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

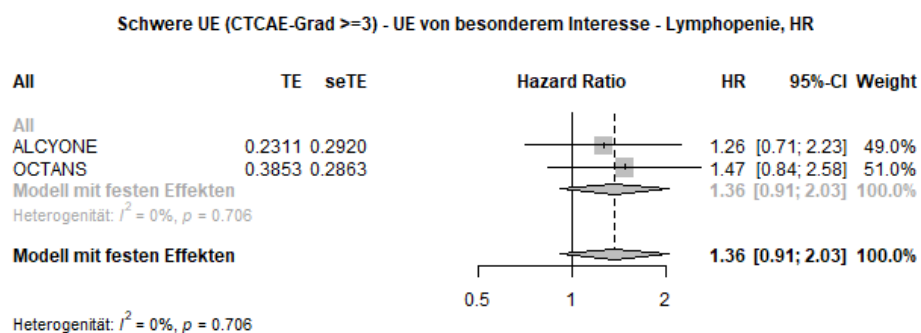


Abbildung 4-379 (Anhang): Metaanalyse *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse – Lymphopenie

Zu geringe Anzahl an Ereignissen, weswegen Darstellung der HR nicht möglich.

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie

Zu geringe Anzahl an Ereignissen, weswegen Darstellung der HR nicht möglich.

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Lymphopenie

Zu geringe Anzahl an Ereignissen, weswegen Darstellung der HR nicht möglich.

UE von besonderem Interesse – Anämie

Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie

Tabelle 4-302 (Anhang): Metaanalyse für Verträglichkeit – *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Anämie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie	
Heterogenitätstest: p=0,120, I ² =59 %	
ALCYONE, OCTANS	0,78 [0,63; 0,97] p=0,023
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

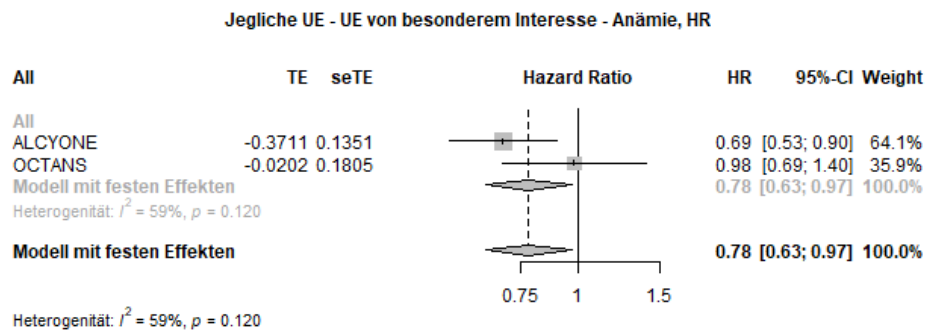


Abbildung 4-380 (Anhang): Metaanalyse *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Anämie* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Anämie

Tabelle 4-303 (Anhang): Metaanalyse für Verträglichkeit - *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Anämie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Anämie	
Heterogenitätstest: $p=0,454$, $I^2=0$ %	
ALCYONE, OCTANS	0,78 [0,57; 1,05] p=0,102
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

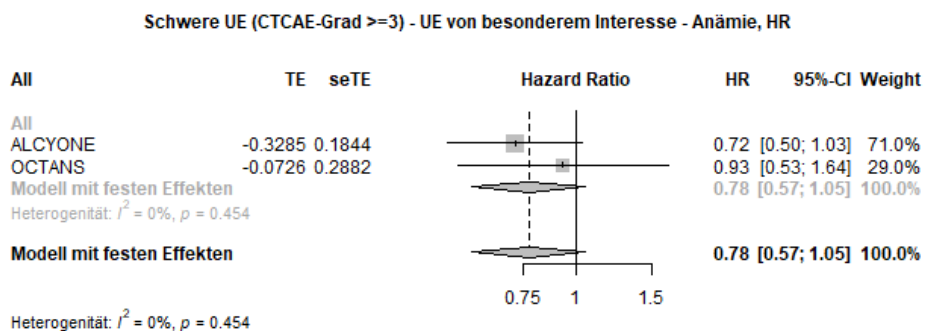


Abbildung 4-381 (Anhang): Metaanalyse *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Anämie* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse – Anämie

Zu geringe Anzahl an Ereignissen, weswegen Darstellung der HR nicht möglich.

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Anämie

Zu geringe Anzahl an Ereignissen, weswegen Darstellung der HR nicht möglich.

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Anämie

Zu geringe Anzahl an Ereignissen, weswegen Darstellung der HR nicht möglich.

UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie

Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie

Tabelle 4-304 (Anhang): Metaanalyse für Verträglichkeit – *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie	
Heterogenitätstest: p=0,015, I ² =83 %	
ALCYONE, OCTANS	1,00 [0,84; 1,21] p=0,966
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

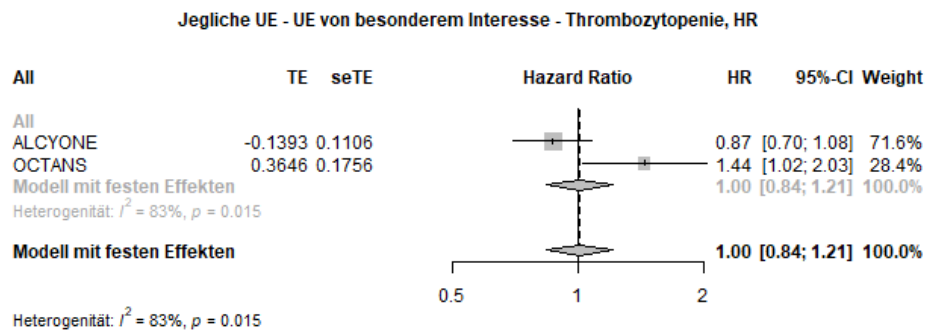


Abbildung 4-382 (Anhang): Metaanalyse *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie

Tabelle 4-305 (Anhang): Metaanalyse für Verträglichkeit - *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie	
Heterogenitätstest: p=0,512, I ² =0 %	
ALCYONE, OCTANS	0,92 [0,74; 1,15] p=0,461
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

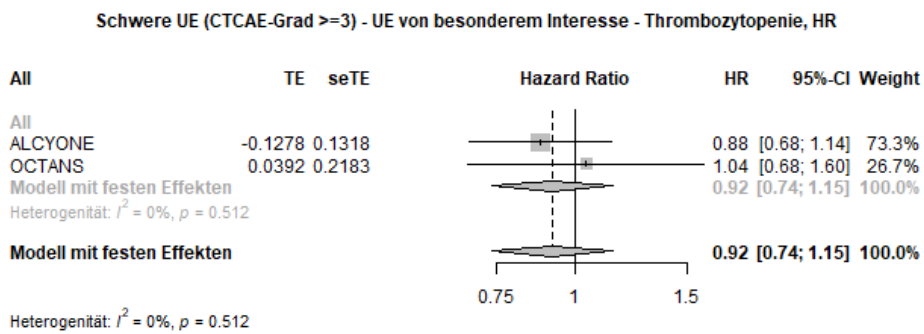


Abbildung 4-383 (Anhang): Metaanalyse *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie

Tabelle 4-306 (Anhang): Metaanalyse für Verträglichkeit - *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie	
Heterogenitätstest: p=0,617, I ² =0 %	
ALCYONE, OCTANS	0,95 [0,42; 2,13] p=0,901
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

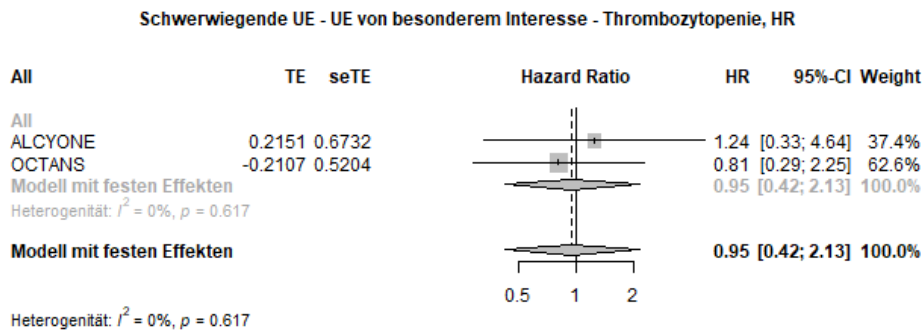


Abbildung 4-384 (Anhang): Metaanalyse *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie

Zu geringe Anzahl an Ereignissen, weswegen Darstellung der HR nicht möglich.

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie

Zu geringe Anzahl an Ereignissen, weswegen Darstellung der HR nicht möglich.

UE von besonderem Interesse – Neutropenie

Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie

Tabelle 4-307 (Anhang): Metaanalyse für Verträglichkeit – *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Neutropenie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie	
Heterogenitätstest: p=0,833, I ² =0 %	
ALCYONE, OCTANS	0,92 [0,77; 1,10] p=0,369
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

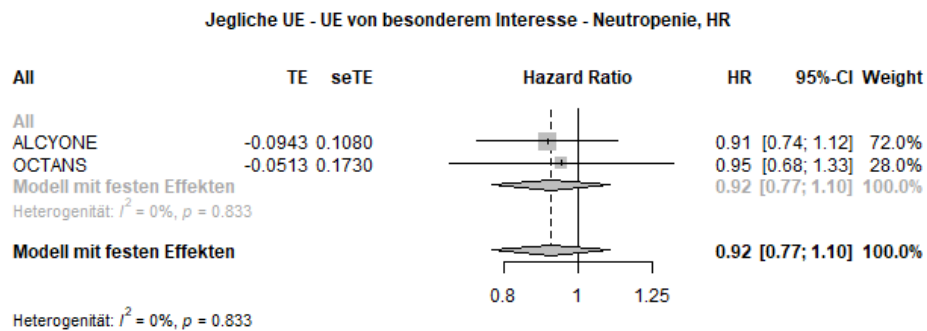


Abbildung 4-385 (Anhang): Metaanalyse *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie

Tabelle 4-308 (Anhang): Metaanalyse für Verträglichkeit - *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie	
Heterogenitätstest: p=0,275, I ² =16 %	
ALCYONE, OCTANS	0,95 [0,77; 1,17] p=0,597
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

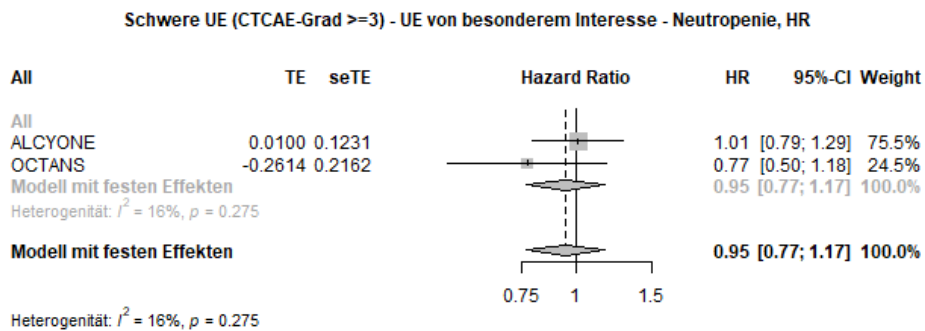


Abbildung 4-386 (Anhang): Metaanalyse *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie

Tabelle 4-309 (Anhang): Metaanalyse für Verträglichkeit - *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie	
Heterogenitätstest: $p=0.700$, $I^2=0\%$	
ALCYONE, OCTANS	0,52 [0,23; 1,20] p=0,127
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

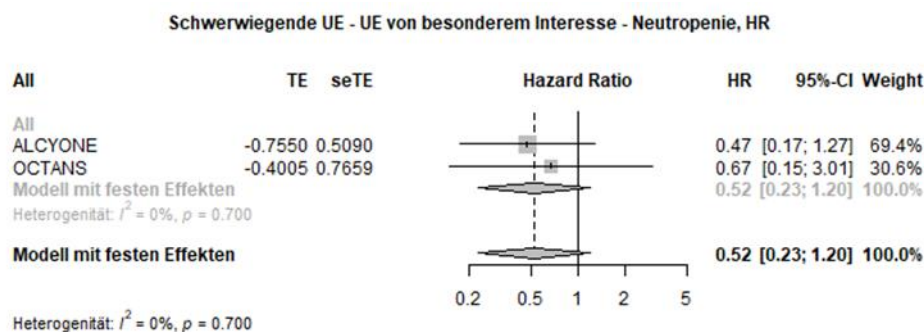


Abbildung 4-387 (Anhang): Metaanalyse *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Neutropenie* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie

Zu geringe Anzahl an Ereignissen, weswegen Darstellung der HR nicht möglich.

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Neutropenie

Zu geringe Anzahl an Ereignissen, weswegen Darstellung der HR nicht möglich.

UE von besonderem Interesse – Zytopenie

Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie

Tabelle 4-310 (Anhang): Metaanalyse für Verträglichkeit – *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse - Zytopenie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie	
Heterogenitätstest: p=0,222, I ² =33 %	
ALCYONE, OCTANS	1,03 [0,89; 1,21] p=0,699
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

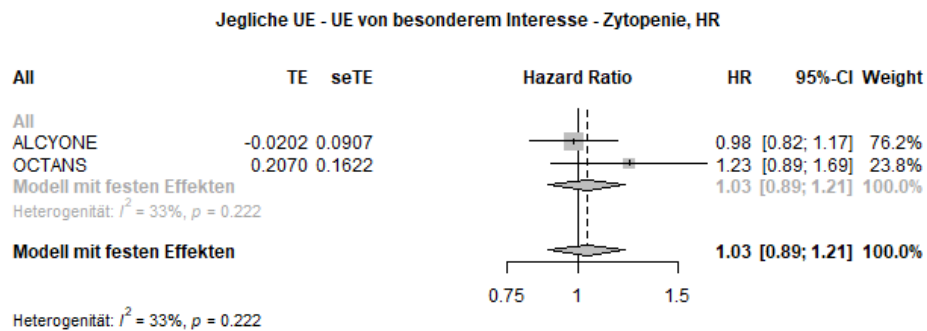


Abbildung 4-388 (Anhang): Metaanalyse *Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie

Tabelle 4-311 (Anhang): Metaanalyse für Verträglichkeit - *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie	
Heterogenitätstest: p=0,313, I ² =2 %	
ALCYONE, OCTANS	1,03 [0,87; 1,22] p=0,727
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

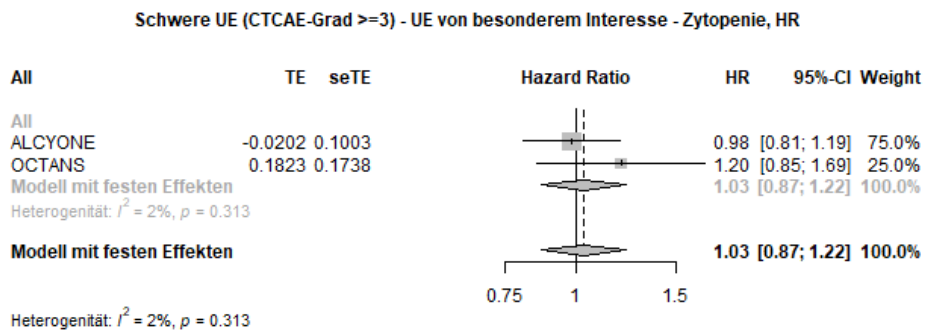


Abbildung 4-389 (Anhang): Metaanalyse *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie

Tabelle 4-312 (Anhang): Metaanalyse für Verträglichkeit - *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie	
Heterogenitätstest: p=0,558, I ² =0 %	
ALCYONE, OCTANS	0,67 [0,40; 1,13] p=0,133
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

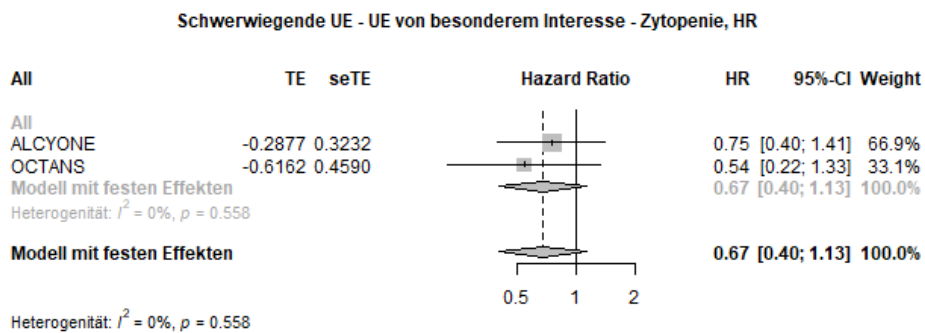


Abbildung 4-390 (Anhang): Metaanalyse *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - Zytopenie* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie

Zu geringe Anzahl an Ereignissen, weswegen Darstellung der HR nicht möglich.

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie

Tabelle 4-313 (Anhang): Metaanalyse für Verträglichkeit – *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Metaanalyse	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie</i>	
Heterogenitätstest: p = 0,634, I ² =0%	
ALCYONE, OCTANS	1,51 [0,38; 6,06] p=0,563
a: Modell mit festen Effekten, Inverse-Varianz Methode. Als Heterogenitätstest wurde der Cochran's Q-test verwendet. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie, HR

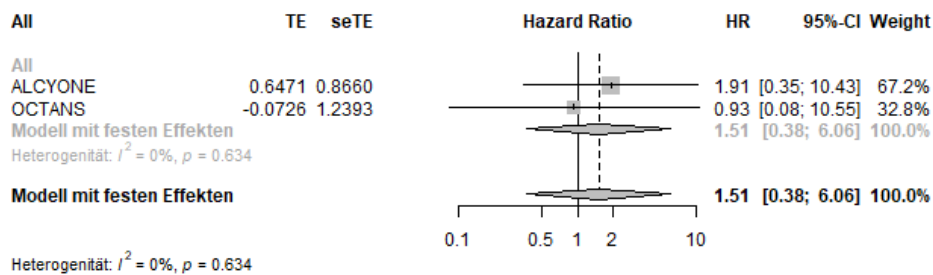


Abbildung 4-391 (Anhang): Metaanalyse *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - Zytopenie* aus RCT; Daratumumab-Kombination versus zweckmäßige Vergleichstherapie, Hazard Ratio

UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen

Das HR ist nicht auswertbar, da der Endpunkt nur im D-VMP erhoben wurde.