Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex®)

Johnson & Johnson

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.02.2025

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... 1
Tabellenverzeichnis ... 5
Abbildungsverzeichnis ... 13
Abkürzungsverzeichnis ... 33
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 41
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 42
4.1.1 Fragestellung ... 42
4.1.2 Datenquellen ... 42
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien ... 43
4.1.4 Informationssynthese und -analyse ... 43
4.1.5 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen ... 43
4.1.6 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen ... 44
4.1.6.1 Mortalität ... 45
4.1.6.2 Morbidität ... 46
4.1.6.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 51
4.1.6.4 Verträglichkeit ... 52
4.1.6.5 Subgruppenanalysen ... 55
4.1.6.6 Gesamtschau ... 55
4.2 Methodik ... 61
4.2.1 Fragestellung ... 61
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 63
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 68
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 68
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 68
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 70
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 71
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 72
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 73
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 76
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 76
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 77
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika ... 77
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validierung und Operationalisierung der erhobenen Endpunkte ... 78
4.2.5.2.2.1 Mortalität ... 79
4.2.5.2.2.1.1 Gesamtüberleben ... 79
4.2.5.2.2.2 Morbidität ... 79
4.2.5.2.2.2.1 Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS) ... 80
4.2.5.2.2.2.2 Organansprechen und Organprogression ... 81

4.2.5.2.2.2.3 EQ-5D VAS Gesundheitszustand ... 87
4.2.5.2.2.2.4 EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ... 89
4.2.5.2.2.2.5 EORTC QLQ Einzelitems ... 92
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 98
4.2.5.2.2.3.1 EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen ... 98
4.2.5.2.2.3.2 SF-36v2 Summenskalen MCS und PCS ... 99
4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit ... 100
4.2.5.2.3 Analyse-Populationen ... 102
4.2.5.2.4 Erläuterung der verwendeten statistischen Methodik ... 103
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 105
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 106
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 107
4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen ... 108
4.2.5.5.2 Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen ... 109
4.2.5.5.3 Methodik der Subgruppenanalysen ... 110
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 112
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 114
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 114
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 114
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 114
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 116
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 118
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 120
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 121
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 123
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 123
4.3.1.2.1.1 Studiendesign ... 136
4.3.1.2.1.2 Studienpopulation ... 137
4.3.1.2.1.3 Intervention ... 138
4.3.1.2.1.4 Vergleichstherapie ... 139
4.3.1.2.1.5 Folgetherapien ... 140
4.3.1.2.1.6 Analysezeitraum und Dauer der Studie ... 144
4.3.1.2.1.7 Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Studie ... 146
4.3.1.2.1.8 Endpunkte ... 147
4.3.1.2.1.9 Patientencharakteristika ... 148
4.3.1.2.1.10 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ... 149
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 150
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 152
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 153
4.3.1.3.1.1 Mortalität ... 156
4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben – RCT ... 156
4.3.1.3.1.2 Morbidität ... 161

4.3.1.3.1.2.1 MOD-PFS – RCT ... 161
4.3.1.3.1.2.1.1 Zeit bis zur schweren Organschädigung ... 167
4.3.1.3.1.2.1.2 Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression ... 170
4.3.1.3.1.2.2 HemPFS – RCT (ergänzend dargestellt) ... 175
4.3.1.3.1.2.3 Erreichen des CHR – RCT (ergänzend dargestellt) ... 179
4.3.1.3.1.2.4 Erreichen des Organansprechens – RCT ... 184
4.3.1.3.1.2.5 Erreichen der Organprogression – RCT ... 191
4.3.1.3.1.2.6 EQ-5D VAS – RCT ... 198
4.3.1.3.1.2.7 EORTC QLQ-C30 – RCT ... 210
4.3.1.3.1.2.8 EORTC QLQ Einzelitems – RCT ... 244
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 262
4.3.1.3.1.3.1 EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – RCT ... 262
4.3.1.3.1.3.2 SF-36v2 Summenskalen – RCT ... 291
4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 306
4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten – RCT ... 312
4.3.1.3.1.4.2 Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – RCT ... 318
4.3.1.3.1.4.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT ... 364
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 451
4.3.1.3.2.1 Übersicht über die Subgruppen ... 452
4.3.1.3.2.2 Interaktionsterme zu den Subgruppenanalysen ... 458
4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Mortalität ... 490
4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität ... 492
4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 555
4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse ... 586
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 600
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 601
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 601
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 601
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 601
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 602
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 602
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 604
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 605
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 605
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 605
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 605
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 606
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 606
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 608
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 608

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 608
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 608
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 609
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 609
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 610
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 610
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 610
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 611
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 611
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 612
4.4.2.1 Mortalität ... 613
4.4.2.2 Morbidität ... 614
4.4.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 618
4.4.2.4 Verträglichkeit ... 620
4.4.2.5 Subgruppenanalysen ... 623
4.4.2.6 Gesamtschau ... 623
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 628
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 629
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 629
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 630
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 630
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 630
4.6 Referenzliste ... 632
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 641
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ... 645
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 647
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) ... 648
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 709
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 761
Anhang 4-G : Spezifizierung der nicht über SOC, SMQ, HLT oder PT definierten *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse* ... 802
Anhang 4-H : Kaplan-Meier-Kurven zu den zeitadjustierten Analysen der nicht signifikanten SOC und PT ... 808
Anhang 4-I : Tabellarische Darstellung aller Subgruppenanalysen (mit signifikantem und nicht-signifikantem p-Interaktionswert) ... 897
Anhang 4-J : Verträglichkeitsendpunkte – Finaler Datenschnitt - RCT ... 1214

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Studienergebnisse zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens 57
Tabelle 4-2: Einschlusskriterien sowie Begründung für die Studienbewertung 66
Tabelle 4-3: Am häufigsten von AL-Amyloidose-Patienten genannte Symptome in Abhängigkeit von der Datenquelle nach Lin et al. 93
Tabelle 4-4: Liste mit Kernsymptomen bei AL-Amyloidose-Patienten nach Lin et al. 94
Tabelle 4-5: Analyse-Populationen in der Studie ANDROMEDA 102
Tabelle 4-6: Subgruppen für die Studie ANDROMEDA 108
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131
Tabelle 4-15: Folgetherapien – Einzelsubstanzen nach Substanzklassen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140
Tabelle 4-16: Folgetherapien – Arzneimittelkombinationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 142
Tabelle 4-17: Übersicht der Datenschnitte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 145
Tabelle 4-18: Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer des Follow-up – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Mortalität – *Gesamtüberleben* 156

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität – *Gesamtüberleben* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 157
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Mortalität – *Gesamtüberleben* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 158
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Morbidität – *MOD-PFS* 161
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *MOD-PFS* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 163
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Morbidität – *MOD-PFS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164
Tabelle 4-27: Anzahl der in die Analyse eingehenden Ereignisse je Komponente des kombinierten Endpunktes *MOD-PFS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 166
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Morbidität – *Zeit bis zur schweren Organschädigung* 167
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *Zeit bis zur schweren Organschädigung* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 168
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zur schweren Organschädigung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 169
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Morbidität – *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression* 170
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 172
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Morbidität – *Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (HemPFS)* 175
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *HemPFS* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Morbidität – *HemPFS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 177
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Morbidität –*Erreichen des CHR* 179
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *Erreichen des CHR* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Morbidität –*Erreichen des CHR* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 182
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Morbidität – *Erreichen des Organansprechens* 184
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *Erreichen des Organansprechens* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Morbidität – *Erreichen des Organansprechens* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 187
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Morbidität – *Erreichen der Organprogression* 191

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *Erreichen der Organprogression* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 192
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Morbidität – *Erreichen der Organprogression* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 194
Tabelle 4-46: Operationalisierung von Morbidität – *EQ-5D VAS* 198
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *EQ-5D VAS* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 199
Tabelle 4-48: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EQ-5D-5L für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt 201
Tabelle 4-49: Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 204
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Morbidität – *EQ-5D VAS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 206
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* 210
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 212
Tabelle 4-53: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt 213
Tabelle 4-54: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Fatigue* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 216
Tabelle 4-55: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 217
Tabelle 4-56: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Schmerz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 219
Tabelle 4-57: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Dyspnoe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 220
Tabelle 4-58: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Insomnie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 222
Tabelle 4-59: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 223
Tabelle 4-60: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Obstipation* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 225
Tabelle 4-61: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Diarrhö* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 226
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 228
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 236
Tabelle 4-64: Operationalisierung von Morbidität – *EORTC QLQ Einzelitems* 244

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *EORTC QLQ Einzelitems* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 246

Tabelle 4-66: Verlaufswerte für den Endpunkt *Kribbeln an Händen und Füßen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 248

Tabelle 4-67: Verlaufswerte für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 250

Tabelle 4-68: Verlaufswerte für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 252

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ Einzelitems* – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 254

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ Einzelitems* – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 258

Tabelle 4-71: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* 262

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 264

Tabelle 4-73: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 267

Tabelle 4-74: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 268

Tabelle 4-75: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 270

Tabelle 4-76: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Physische Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 272

Tabelle 4-77: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 274

Tabelle 4-78: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 276

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 278

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 285

Tabelle 4-81: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *SF-36v2 Summenskalen* 291

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *SF-36v2 Summenskalen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 293

Tabelle 4-83: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *SF-36v2* für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt 294

Tabelle 4-84: Verlaufswerte für den Endpunkt *SF-36v2 MCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 297

Tabelle 4-85: Verlaufswerte für den Endpunkt *SF-36v2 PCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 299

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *SF-36v2 Summenskalen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 301

Tabelle 4-87: Operationalisierung von Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse*..... 306

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 309

Tabelle 4-89: Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 310

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 312

Tabelle 4-91: 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..... 319

Tabelle 4-92: 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 338

Tabelle 4-93: 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..... 344

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 348

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 358

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* (nur für den D-VCd-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 365

Tabelle 4-97: Ergebnisse für die Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* (nur für den D-VCd-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 368

Tabelle 4-98: Ergebnisse für die Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – PT Neutropenie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 371

Tabelle 4-99: Ergebnisse für die Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – PT Anämie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 377
Tabelle 4-100: Ergebnisse für die Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – PT Thrombozytopenie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 383
Tabelle 4-101: Ergebnisse für die Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 389
Tabelle 4-102: Ergebnisse für die Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – PT Leukopenie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 395
Tabelle 4-103: Ergebnisse für die Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 401
Tabelle 4-104: Ergebnisse für die Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 407
Tabelle 4-105: Ergebnisse für die Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – PT Reaktivierung eines Herpes zoster* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 413
Tabelle 4-106: Ergebnisse für die Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 419
Tabelle 4-107: Ergebnisse für die Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 425
Tabelle 4-108: Ergebnisse für die *Verträglichkeit –UE von besonderem Interesse – SOC Herzerkrankungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 431
Tabelle 4-109: Ergebnisse für die Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 437
Tabelle 4-110: Ergebnisse für die Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – SOC Leber- und Gallenerkrankungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 443
Tabelle 4-111: Ergebnisse für die Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 449
Tabelle 4-112 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 453
Tabelle 4-113: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit für die Studie ANDROMEDA und die genannten Effektmodifikatoren 459
Tabelle 4-114: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Gesamtüberleben* 490
Tabelle 4-115: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *MOD-PFS* 492
Tabelle 4-116: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression* 494
Tabelle 4-117: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des CHR* 496
Tabelle 4-118: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Erreichen der renalen Progression* 498

Tabelle 4-119: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* 506
Tabelle 4-120: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* 523
Tabelle 4-121: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Einzelitems – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* 539
Tabelle 4-122: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Einzelitems – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* 547
Tabelle 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* 555
Tabelle 4-124: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* 568
Tabelle 4-125: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *SF-36v2 Summenskalen MCS und PCS* 577
Tabelle 4-126: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie 586
Tabelle 4-127: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt UE von besonderem Interesse – PT Leukopenie 591
Tabelle 4-128: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen 593
Tabelle 4-129: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen 595
Tabelle 4-130: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen 600
Tabelle 4-131: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 602
Tabelle 4-132: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 602
Tabelle 4-133: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 603
Tabelle 4-134: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 603
Tabelle 4-135: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 604
Tabelle 4-136: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 606
Tabelle 4-137: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 606
Tabelle 4-138: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 607
Tabelle 4-139: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 607

Tabelle 4-140: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen... 609
Tabelle 4-141: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... 610
Tabelle 4-142: Übersicht der Studienergebnisse zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens 625
Tabelle 4-143: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 629
Tabelle 4-144 (Anhang): Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library..... 642
Tabelle 4-145 (Anhang): Dokumentation der Recherche in Medline 642
Tabelle 4-146 (Anhang): Dokumentation der Recherche in Embase..... 644
Tabelle 4-147 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov..... 645
Tabelle 4-148 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR..... 646
Tabelle 4-149 (Anhang): Dokumentation der Recherche in CTIS..... 646
Tabelle 4-150 (Anhang): Übersicht der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 647
Tabelle 4-151 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche mit dem zu bewertenden Arzneimittel 648
Tabelle 4-152 (Anhang): In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 648
Tabelle 4-153 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ANDROMEDA 709
Tabelle 4-154 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ANDROMEDA (54767414AMY3001) 762

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Hinzunahme von Einzelitems gemäß der Strategie der EORTC 2021 gegenüber 2025 97
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 159
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, ITT-Population, Finaler Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 159
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MOD-PFS*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 165
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur schweren Organschädigung*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 170
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression* 174
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *HemPFS*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 178
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen des CHR*, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 183
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen des kardialen Ansprechens*, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 189
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen des renalen Ansprechens*, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 190
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen des hepatischen Ansprechens*, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 190
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen der kardialen Progression*, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 196
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen der renalen Progression*, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 197
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen der hepatischen Progression*, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 197
Abbildung 4-16: Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 205
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Verbesserung – Schwellenwert ≥15 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 208
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥15 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 209

Abbildung 4-19: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Fatigue* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 217
Abbildung 4-20: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 218
Abbildung 4-21: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Schmerz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 220
Abbildung 4-22: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Dyspnoe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 221
Abbildung 4-23: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Insomnie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 223
Abbildung 4-24: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 224
Abbildung 4-25: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Obstipation* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 226
Abbildung 4-26: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Diarrhö* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 227
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 231
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 232
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 232
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 233
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 233
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 234
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 234
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 235

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 239

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 239

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 240

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 240

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 241

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 241

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Obstipation – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 242

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Diarrhö – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 242

Abbildung 4-43: Verlaufswerte für den Endpunkt *Kribbeln an Händen und Füßen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 249

Abbildung 4-44: Verlaufswerte für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 251

Abbildung 4-45: Verlaufswerte für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 253

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 256

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung ≥MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 257

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung ≥MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 257

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kribbeln an Händen und Füßen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 260

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung ≥MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 261

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung ≥MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 261

Abbildung 4-52: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 268

Abbildung 4-53: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 269

Abbildung 4-54: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 271

Abbildung 4-55: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Physische Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 273

Abbildung 4-56: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 275

Abbildung 4-57: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 277

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 281

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 281

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 282

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 282

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 283

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 283

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 288

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 288

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 289

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Physische Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 289

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 290

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 290

Abbildung 4-70: Verlaufswerte für den Endpunkt *SF-36v2 MCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 298

Abbildung 4-71: Verlaufswerte für den Endpunkt *SF-36v2 PCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 300

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MCS Verschlechterung Schwellenwert ≥9,6 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 304

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PCS Verschlechterung Schwellenwert ≥9,4 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 304

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MCS Verbesserung Schwellenwert ≥9,6 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 305

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PCS Verbesserung Schwellenwert ≥9,4 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 305

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 315

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 315

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 316

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 316

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 317

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC *Erkrankungen des Nervensystems* - PT *Tremor*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 334

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 335

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* - PT *Husten mit Auswurf*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 335

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 336

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 336

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* – SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* - PT *Hypokaliämie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 342

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 367

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 370

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Neutropenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 374

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Neutropenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 374

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Neutropenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 375

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 375

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 376

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Anämie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 380

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Anämie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 380

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Anämie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 381

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT Anämie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 381

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT Anämie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 382

Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Thrombozytopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 386

Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Thrombozytopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 386

Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Thrombozytopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 387

Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 387

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 388

Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 392

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 392

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 393

Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 393

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 394

Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Leukopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 398

Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Leukopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 398

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Leukopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 399

Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 399

Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 400

Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 404

Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 404

Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 405

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 405

Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 406

Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 410

Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 410

Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 411

Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 411

Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 412

Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Reaktivierung eines Herpes zoster*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 416

Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Reaktivierung eines Herpes zoster*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 416

Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Reaktivierung eines Herpes zoster*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 417

Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 417

Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 418

Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 422

Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 422

Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 423

Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 423

Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 424

Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 428

Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 428

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 429

Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 429

Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA .. 430

Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA .. 430

Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Herzerkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 434

Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – SOC Herzerkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 434

Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Herzerkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 435

Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 435

Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 436

Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 440

Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 440

Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 441

Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 441

Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 442

Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Leber- und Gallenerkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 446

Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – SOC Leber- und Gallenerkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 446

Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Leber- und Gallenerkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 447

Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Leber- und Gallenerkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 447

Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SOC Leber- und Gallenerkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 448

Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 450

Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, Subgruppe *Erreichen eines dFLC-Ansprechens*, Kategorie *ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 491

Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, Subgruppe *Erreichen eines dFLC-Ansprechens*, Kategorie *nein*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 491

Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS)*, Subgruppe *Erreichen eines dFLC-Ansprechens*, Kategorie *ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 493

Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS)*, Subgruppe *Erreichen eines dFLC-Ansprechens*, Kategorie *nein*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 493

Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression*, Subgruppe *Kardiale Beteiligung zu Baseline*, Kategorie *ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 495

Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression*, Subgruppe *Kardiale Beteiligung zu Baseline*, Kategorie *nein*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 495

Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des CHR*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 497

Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des CHR*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 497

Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen der renalen Progression*, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<65 Jahre*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 500

Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen der renalen Progression*, Subgruppe *Alter*, Kategorie *≥65 Jahre*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 501

Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen der renalen Progression*, Subgruppe *Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium I*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 501

Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen der renalen Progression*, Subgruppe *Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium II*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 502

Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen der renalen Progression*, Subgruppe *Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium IIIa/IIIb*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 502

Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen der renalen Progression*, Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*, Kategorie *Liste A*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 503

Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen der renalen Progression*, Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*, Kategorie *Liste B*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 503

Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen der renalen Progression*, Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *I*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 504

Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen der renalen Progression*, Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *II*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 504

Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen der renalen Progression*, Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *III*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 505

Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *I*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 513

Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *II*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 513

Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *III*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 514

Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe*: Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *I*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 514

Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *II*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 515

Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *Renales Stadium zu Baseline,* Kategorie *III*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 515

Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Hochrisiko*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 516

Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Standardrisiko*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 516

Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 517

Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 517

Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *I*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 518

Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *II*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 518

Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *IIIa/IIIb*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 519

Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline*, Kategorie <60 ml/min, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 519

Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline*, Kategorie *≥60 ml/min*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 520

Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium I*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 520

Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium II*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 521

Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium IIIa/IIIb*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 521

Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens*, Kategorie *ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 522

Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens*, Kategorie *nein*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 522

Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Nierenfunktionsstatus zu Baseline*, Kategorie <60 ml/min, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 529

Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *Nierenfunktionsstatus zu Baseline*, Kategorie *≥60 ml/min*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 530

Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *Alter*, Kategorie *<65*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 530

Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurven für den *Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *Alter*, Kategorie *≥65*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 531

Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *t(11;14) (FISH)*, Kategorie *anomal*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 531

Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *t(11;14) (FISH)*, Kategorie *normal*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 532

Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *≤65 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 532

Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte e*, Subgruppe: *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *>65 kg bis 85 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 533

Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *>85 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 533

Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *t(11;14) (FISH)*, Kategorie *anomal*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 534

Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *t(11;14) (FISH)*, Kategorie *normal*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 534

Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *≤65 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 535

Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *>65 kg bis 85 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 535

Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *>85 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 536

Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *t(11;14) (FISH)*, Kategorie *anomal*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 536

Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *t(11;14) (FISH)*, Kategorie *normal*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 537

Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Alter*, Kategorie *<65*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 537

Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Alter*, Kategorie *≥65*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 538

Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *≤65 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 543

Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *>65 kg bis 85 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 543

Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *>85 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 544

Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium I*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 544

Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium II*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 545

Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium IIIa/IIIb*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 545

Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte e,* Subgruppe: *ECOG-PS zu Baseline*, Kategorie *0*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 546

Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *ECOG-PS zu Baseline*, Kategorie *≥1*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 546

Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Hochrisiko*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 551

Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Standardrisiko*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 551

Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 552

Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 552

Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *t(11;14) (FISH)*, Kategorie *anomal*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 553

Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *t(11;14) (FISH)*, Kategorie *normal*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 553

Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *ECOG-PS zu Baseline*, Kategorie *0*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 554

Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *ECOG-PS zu Baseline*, Kategorie *≥1*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 554

Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Gewicht zu Baseline,* Kategorie *≤65 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 560

Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Gewicht zu Baseline,* Kategorie *>65 kg bis 85 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 561

Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Gewicht zu Baseline,* Kategorie *>85 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 561

Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*, Kategorie *Liste A*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 562

Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*, Kategorie Liste B, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 562

Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Hochrisiko*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 563

Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Standardrisiko*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 563

Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *≤65 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 564

Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *>65 kg bis 85 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 564

Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *>85 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 565

Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*, Kategorie *Liste A*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 565

Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*, Kategorie *Liste B*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 566

Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *I*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 566

Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *II*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 567

Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *III*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 567

Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *≤65 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 572

Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe *Gewicht zu Baseline,* Kategorie *>65 kg bis 85 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 572

Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe *Gewicht zu Baseline,* Kategorie *>85 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 573

Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten,* Kategorie *Liste A*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 573

Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten,* Kategorie *Liste B*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 574

Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten,* Kategorie *Liste A*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 574

Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten,* Kategorie *Liste B*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 575

Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *Zytogenetisches Risiko,* Kategorie *Hochrisiko*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 575

Abbildung 4-251: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *Zytogenetisches Risiko,* Kategorie *Standardrisiko*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 576

Abbildung 4-252: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥9,6 Punkte,* Subgruppe: *Alter*, Kategorie *<65*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 581

Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥9,6 Punkte,* Subgruppe: *Alter*, Kategorie *≥65*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 581

Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥9,6 Punkte,* Subgruppe: *Nierenfunktionsstatus zu Baseline,* Kategorie *<60 ml/min*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 582

Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥9,6 Punkte,* Subgruppe: *Nierenfunktionsstatus zu Baseline,* Kategorie *≥60 ml/min*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 582

Abbildung 4-256: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥9,4 Punkte,* Subgruppe: *t(11;14) (FISH),* Kategorie *anomal*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 583

Abbildung 4-257: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥9,4 Punkte*, Subgruppe: *t(11;14) (FISH)*, Kategorie *normal*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 583

Abbildung 4-258: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥9,4 Punkte*, Subgruppe: *Kardiale Beteiligung zu Baseline*, Kategorie *ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 584

Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥9,4 Punkte*, Subgruppe: *Kardiale Beteiligung zu Baseline*, Kategorie *nein*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 584

Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥9,4 Punkte*, Subgruppe: *t(11;14) (FISH)*, Kategorie *anomal*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 585

Abbildung 4-261: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥9,4 Punkte*, Subgruppe: *t(11;14) (FISH)*, Kategorie *normal*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 585

Abbildung 4-262: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie*, Subgruppe: *Nierenfunktionsstatus zu Baseline*, Kategorie *<60 ml/min*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 588

Abbildung 4-263: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie*, Subgruppe: *Nierenfunktionsstatus zu Baseline*, Kategorie *≥60 ml/min*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 589

Abbildung 4-264: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie*, Subgruppe: *Nierenfunktionsstatus zu Baseline*, Kategorie *<60 ml/min*, Safety -Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 589

Abbildung 4-265: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie*, Subgruppe: *Nierenfunktionsstatus zu Baseline*, Kategorie *≥60 ml/min*, Safety -Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 590

Abbildung 4-266: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Leukopenie*, Subgruppe: *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 592

Abbildung 4-267: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Leukopenie*, Subgruppe: *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 592

Abbildung 4-268: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen*, Subgruppe: *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 594

Abbildung 4-269: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen*, Subgruppe: *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 594

Abbildung 4-270: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen,* Subgruppe: *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 597

Abbildung 4-271: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen,* Subgruppe: *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 598

Abbildung 4-272: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen,* Subgruppe: *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *≤65 kg*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 598

Abbildung 4-273: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen,* Subgruppe: *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *>65 kg bis 85 kg*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 599

Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen,* Subgruppe: *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *>85 kg*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA 599

Abbildung 4-275: Flowchart zur Studie ANDROMEDA (2. Datenschnitt: 17.04.2024, ITT-Population) 760

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Adverse Event
AESI	Adverse Event of Special Interest
AL	Amyloidogene freie Leichtketten (Amyloid Light-chain)
AL-Amyloidose	Systemische Leichtketten-Amyloidose
ALT	Alaninaminotransferase
AMIS/AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANS	Autonomes Nervensystem
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
ATTR	Transthyretin
AV	Atrioventrikulär
BMI	Körpermasseindex (Body-Mass-Index)
bzw.	Beziehungsweise
C	Cyclophosphamid
ca.	Circa
CHR	Hämatologisch komplettes Ansprechen (Complete Hematologic Response)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
cm	Zentimeter
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trial
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CrCl	Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)
CRF	Erhebungsbogen (Case Report Form)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
cTn	Kardiales Troponin (cardiac Troponin)
cTnI	Troponin I
cTnT	Troponin T

Abkürzung	Bedeutung
CTR	Clinical Trials Register
CyBorD	Cyclophosphamid-Bortezomib-Dexamethason
CYP3A4	Cytochrom P450, Familie 3, Unterfamilie A Mitglied 4 (Cytochrome P450 Family 3 Subfamily A Member 4)
D	Daratumumab
d	Dexamethason
d. h.	Das heißt
del	Deletion
dFLC	Differenz zwischen den iFLC und den uFLC (difference between involved and uninvolved Free Light Chain)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
D-VCd	Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
etc.	Et cetera
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-MY20	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20
EORTC QLQ-OV28	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer Module 28
EORTC QLQ-PR25	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate Cancer Module 25
EQ-5D	EuroQoL 5 Dimensions
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels

Abkürzung	Bedeutung
EU-CTR	European Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
FEV1	Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 second)
FISH	Fluoreszenz In Situ Hybridisierung
FLC	Freie Leichtketten (Free Light Chain)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GCP	Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice)
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächenantigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HemPFS	Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (Hematologic Progression Free Survival)
Hg	Quecksilber (Hydrargyrum)
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLT	Begriff hoher Ebene (High Level Term)
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)
hs-cTnT	Hochsensitives Troponin T
HTA	Health Technology Assessment
i.v.	Intravenös
IABP	Intra-Aortale Ballonpumpe (Intra-Aortic Balloon Pump)
IACC	Internationale Konsensuskriterien für die Amyloidose (International Amyloidosis Consensus Criteria)
ICD	Implantierbarer Kardioverter/Defibrillator (mplantable cardioverter-defibrillator)
ICH	International Conference on Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
iFLC	Beteiligte freie Leichtketten (involved Free Light Chain)

Abkürzung	Bedeutung
IPCW	Methode der inversen Wahrscheinlichkeit des Zensierungsgewichts (Inverse-Probability-of-Censoring Weighting)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee)
ITT	Intention To Treat
i.v.	Intravenös
IWRS	Interaktives Web-basiertes Dialogsystem (Interactive Web Response System)
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
L	Lenalidomid
l	Liter
LVAD	Linksventrikuläres Assistenzsystem (Left Ventricular Assist Device)
m^2	Quadratmeter
MCID	Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)
MCS	Summenskala Psychische Gesundheit (Mental Component Summary)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MMRM	Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed effect Model Repeat Measurement)
MOD	Schwere Organschädigung (Major Organ Deterioration)
MOD-EFS	Schwere Organschädigung-Ereignisfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Event Free Survival)

Abkürzung	Bedeutung
MOD-PFS	Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival)
M-Protein	Monoklonales Protein
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MTC	Mixed Treatment Comparison
n	Anzahl gültiger Ereignisse
N	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population
NA	Nicht verfügbar (Not Available)
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht auswertbar (Not Evaluable)
NEC	Nicht an anderer Stelle klassifiziert (Not Elsewhere Classified)
ng	Nanogramm
NT-proBNP	N-terminales pro-Hormon des B-Typ Natriuretischen Peptids (N-Terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide)
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
p.o.	Per os
PCR	Polymerase Chain Reaction
PCS	Summenskala Körperliche Gesundheit (Physical Component Summary)
PD	Krankheitsprogression (Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PK	Pharmakokinetik
PNS	Peripheres Nervensystem
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patientenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcomes)
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
Q	Alle (Quaque)
QT	Zeit von Q-Zacke zur T-Welle (QT-Zeit)
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
QTcF	Fridericia-Formel frequenzkorrigiertes QT-Intervall
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz

Abkürzung	Bedeutung
rHuPH20	Rekombinante Hyaluronidase PH20 Enzym (recombinant Hyaluronidase PH20 enzyme)
RR	Relatives Risiko
s.c.	Subkutan
SA	Sinoatrial
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SF-36v2	36 Item Short Form Health Survey Version 2
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
SVR	Anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response)
T	Thalidomid
t	Translokation
t	Zeit (time)
TEAE	Unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Event)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
uFLC	Unbeteiligte freie Leichtketten (uninvolved Free Light Chain)
ULN	Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
v	Version
V	Bortezomib
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
VCd	Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason

Abkürzung	**Bedeutung**
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)
vs	Versus
W	Woche (week)
WHO	World Health Organization
z. B.	Zum Beispiel

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven im Rahmen des vorliegenden Dossiers das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

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.

4.1.1 Fragestellung

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

Der G-BA legt im Beschluss vom 20. Januar 2022 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie fest (1):

> „Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden.
>
> Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Bortezomib/ Cyclophosphamid/ Dexamethason, Bortezomib +/- Dexamethason, Bortezomib/ Melphalan/ Dexamethason, Lenalidomid/ Cyclophosphamid/ Dexamethason, Lenalidomid/ Dexamethason, Melphalan/ Dexamethason, Lenalidomid/ Melphalan/ Dexamethason.
>
> Von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie für geeignete Patienten auch eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation umfasst. Diese kann sofort, oder nach erfolgter Induktionstherapie angezeigt sein. Es wird davon ausgegangen, dass Patienten, für die zu einem späteren Zeitpunkt eine autologe Stammzelltransplantation grundsätzlich in Betracht kommen kann, keine Melphalan-basierte Induktions-chemotherapie erhalten."

Aufgrund der Befristung der Nutzenbewertung vom 20. Januar 2022 auf die Patientengruppe a1) Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, ergibt sich allein der Vergleich mit VCd als für die Fragestellung geeignet.

4.1.2 Datenquellen

Verschiedene Datenquellen werden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Es wird eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) durchgeführt, die durch eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Clinical Trials Information System (CTIS) und dem Arzneimittelinformationssystem (AMIce) sowie dem Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) ergänzt

wird. Ebenfalls wird die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) durchsucht.

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

4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

4.1.4 Informationssynthese und -analyse

Die Studie ANDROMEDA wird 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.

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

Die Aussagekraft der zugrunde gelegten Studie ANDROMEDA wird gemäß den in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials bewertet. Die Bewertungsgrundlage bilden das

Studienprotokoll, der Statistische Analyseplan, der Studienbericht und die Angaben in Studienregistern zur Studie ANDROMEDA.

Methodische Qualität (Anhang 4-F)

- Auf Studienebene (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.

4.1.6 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

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

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Zeit bis zur schweren Organschädigung
  - EuroQoL 5 Dimensions (EQ-5D) Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale, VAS) Gesundheitszustand
  - European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) Symptomskalen
  - EORTC QLQ Einzelitems
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
  - SF-36v2 Summenskala Psychische Gesundheit (Mental Component Summary, MCS), Summenskala Körperliche Gesundheit (Physical Component Summary, PCS)

- Verträglichkeit
  - Unerwünschte Ereignisse

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

- Morbidität
  - Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival, MOD-PFS), inkl. Einzelkomponente Hämatologische Krankheitsprogression
  - Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (Hematologic Progression Free Survival, HemPFS)
  - Erreichen des hämatologisch kompletten Ansprechens (Complete Hematologic Response, CHR)
  - Erreichen des Organansprechens: kardiales, renales, hepatisches Ansprechen
  - Erreichen der Organprogression: kardiale, renale, hepatische Progression

Der Zusatznutzen wird von den Ergebnissen des 2. Datenschnitts (17.04.2024) abgeleitet. Für diesen Datenschnitt liegen die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte aller Nutzenkategorien vor. Mit einer medianen Beobachtungszeit im Gesamtüberleben von 61,4 Monaten (D-VCd: 61,9 Monate; VCd: 60,9 Monate) liegen reife Daten vor, von denen valide Aussagen zum Zusatznutzen abgeleitet werden können. Der finale Datenschnitt (15.11.2024) wird für die Endpunkte der Mortalität und Verträglichkeit ergänzend zur Bestätigung der Ergebnisse des 2. Datenschnitts dargestellt. Es zeigen sich im finalen Datenschnitt keine vom 2. Datenschnitt abweichenden Ergebnisse.

4.1.6.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Häufige Gründe für den Tod von systemische Leichtketten-Amyloidose (AL-Amyloidose)-Patienten sind Organschädigungen wie ein Herz- oder Nierenversagen. Die Verlängerung des *Gesamtüberlebens* ist in der Indikation AL-Amyloidose die Folge einer Verbesserung der Organfunktion und Vermeidung von Organschädigungen, welche durch eine schnelle und tiefgreifende Reduktion der amyloidogenen Leichtketten erreicht wird (2).

In der Studie ANDROMEDA sind zum 2. Datenschnitt im Behandlungsarm mit Daratumumab 23,6 % der Patienten und im Kontrollarm 34,2 % der Patienten verstorben. Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 61,4 Monaten können valide Aussagen aus den Daten zum *Gesamtüberleben* abgeleitet werden. In der Studie ANDROMEDA zeigt sich für das *Gesamtüberleben* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab (HR=0,62 [0,42; 0,90]; p=0,0129). Die Kombination mit Daratumumab reduziert gegenüber VCd das Risiko zu versterben um 38 %. Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts werden mit dem ergänzend dargestellten finalen Datenschnitt, der eine

mediane Beobachtungsdauer von 68,2 Monaten aufweist, bestätigt (HR=0,62 [0,42; 0,90]; p=0,0114). Der Effektschätzer und das Konfidenzintervall bleiben stabil auf dem gleichen Niveau. Die Konsistenz der Ergebnisse erhöht die Ergebnissicherheit zum Überlebensvorteil durch den Behandlungsarm mit Daratumumab.

Das Ergebnis zum Gesamtüberleben aus der Studie ANDROMEDA steht in Einklang mit einer kürzlich publizierten Analyse US-amerikanischer Versorgungsdaten von N=361 neu diagnostizierter AL-Amyloidose-Patienten der Mayo-Klinik (3). Eine vergleichende Auswertung zwischen n=214 mit D-VCd bzw. n=147 mit VCd behandelten Patienten hat 2-Jahres Überlebensraten von 82 % vs. 70 % gezeigt (HR=0,53 [0,36; 0,79], p=0,003).

In der Studie ANDROMEDA ergibt sich für den Behandlungsarm mit Daratumumab in der Nutzenkategorie **Mortalität** gegenüber der Vergleichstherapie durch eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens **ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.1.6.2 Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *Zeit bis zur Schweren Organschädigung, EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* und *EORTC QLQ Einzelitems* abgeleitet. Außerdem werden die klinisch relevanten Endpunkte *Erreichen des hämatologischen Ansprechens (CHR), Erreichen des Organansprechens* und *Erreichen der Organprogression* dargestellt.

Zeit bis zur schweren Organschädigung

Die terminale Organschädigung von Herz bzw. Niere ist in der Studie ANDROMEDA definiert als Notwendigkeit eines linksventrikulären Assistenzsystems (Left Ventricular Assist Device, LVAD) oder einer Intra-Aortalen Ballonpumpe (Intra-Aortic Balloon Pump, IABP) bzw. als Notwendigkeit einer Hämodialyse oder Nierentransplantation. Die *Schwere Organschädigung* ist Teil des kombinierten Endpunkts *Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS)*. Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Methodenpapiers für kombinierte Endpunkte (4). Terminale Organschäden sind potenziell lebensbedrohlich und von prognostischer Relevanz. Sie erfordern als letztmögliche Therapieoption schwerwiegende medizinische Prozeduren. Sowohl eine durch einen schweren Organschaden bedingte Transplantation oder Operation als auch eine Hämodialyse sind für die Patienten mit dem Risiko von bedrohlichen Komplikationen verbunden. Die Vermeidung von schweren Organschädigungen und die Vermeidung von bedrohlichen Komplikationen durch die Behandlung dieser schweren Organschäden sind für die Patienten mit AL-Amyloidose höchst relevant und direkt mit dem Gesamtüberleben verbunden.

In der Studie ANDROMEDA haben drei Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab und elf Patienten im Kontrollarm eine schwere Organschädigung erlitten. Es zeigt sich für die *Zeit bis zur schweren Organschädigung* bez. des Log-rank-Tests sowie mittels Cox Proportional Hazard Modells ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarms mit

Daratumumab (Log-rank p=0,0110; HR=0,22 [0,06; 0,79]; p=0,0203).

Im Vergleich zum Kontrollarm haben Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab eine 78 % geringere Wahrscheinlichkeit, eine schwere Organschädigung zu erleiden. Damit bestätigt der zweite Datenschnitt das Ergebnis aus der ersten Nutzenbewertung bei erhöhter Ergebnissicherheit in diesem Endpunkt.

EQ-5D VAS – Schwellenwert ≥15 Punkte

Es zeigt sich in der *EQ-5D VAS* ein statisch signifikanter Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der *Verbesserung* um ≥15 Punkte (HR=1,44 [1,02; 2,04]; p=0,0403). Im Vergleich zum Kontrollarm haben Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab eine 44 % höhere Wahrscheinlichkeit, eine patientenrelevante Verbesserung des mit einer visuellen Analogskala gemessenen Gesundheitszustandes zu erreichen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 23,00 Monate im Behandlungsarm und 46,75 Monate im Kontrollarm.

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

Die Symptomatik, welche die Patienten berichten, ist abhängig von der Ausprägung der individuellen Organbeteiligung. Der Vorteil in der *Verbesserung* des mit einer visuellen Analogskala gemessenen *Gesundheitszustandes* im Behandlungsarm mit Daratumumab stellt eine Verbesserung der vom Patienten berichteten Symptomatik dar. Entsprechend kann ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes bzw. der Symptomatik, worin das Hauptziel der Therapie besteht (5), nachgewiesen werden.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und EORTC QLQ Einzelitems

In der Studie ANDROMEDA zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede in der *EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe* in der *Verbesserung* und in der *Verschlechterung* um jeweils ≥10 Punkte sowie in der Symptomskala *Fatigue* in der Verbesserung um ≥10 Punkte. Für alle weiteren Symptomskalen und Einzelitems sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte

Es zeigt sich in der *Symptomskala Fatigue* ein statisch signifikanter Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der *Verbesserung* um ≥10 Punkte (HR=1,38 [1,06; 1,80]; p=0,0165). Im Vergleich zum Kontrollarm haben Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab eine 38 % höhere Wahrscheinlichkeit, eine patientenrelevante Verbesserung des Symptoms Fatigue zu erreichen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,92 Monate im Behandlungsarm und 4,93 Monate im Kontrollarm.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Dyspnoe – Verbesserung und Verschlechterung MCID ≥10 Punkte

Die Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab haben im Vergleich zum Kontrollarm eine 44 % höhere Wahrscheinlichkeit, eine patientenrelevante *Verbesserung* der *Dyspnoe* zu erreichen (HR=1,44 [1,04; 1,98]; p=0,0280). Die mediane *Zeit bis zur Verbesserung* um ≥10 Punkte in der Symptomskala *Dyspnoe* beträgt im Behandlungsarm mit Daratumumab 11,79 Monate und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Das Risiko, eine patientenrelevante *Verschlechterung* einer *Dyspnoe* zu erleiden, ist im Behandlungsarm mit Daratumumab um 29 % reduziert im Vergleich zum Kontrollarm (HR=0,71 [0,53; 0,97]; p=0,0289). Die mediane *Zeit bis zur Verschlechterung* um ≥10 Punkte in der Symptomskala *Dyspnoe* beträgt im Behandlungsarm mit Daratumumab 29,04 Monate und im Kontrollarm 3,81 Monate.

Die Dyspnoe zählt zu den häufigsten von Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose berichteten Symptomen (6). Sie ist ein klinisches Zeichen der Herzbeteiligung, unter welcher etwa 60 % bis 75 % der Patienten bei Diagnosestellung leiden (7). Das im Behandlungsarm mit Daratumumab signifikant frühere Erreichen einer spürbaren *Verbesserung* der *Dyspnoe* zusammen mit einer Reduktion des Risikos, eine *Verschlechterung* einer *Dyspnoe* zu erleiden, sind daher höchst relevant für die Patienten.

Ergänzende Darstellungen

Erreichen des kompletten hämatologischen Ansprechens (CHR)

Ein *komplettes hämatologisches Ansprechen* ist ein wichtiges Therapieziel, um ein Organansprechen und in der Folge eine Verlängerung des Gesamtüberlebens zu ermöglichen (2). Das komplette hämatologische Ansprechen ist der primäre Endpunkt der Studie ANDROMEDA.

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der zeitadjustierten Analyse des Endpunkts *Erreichen des kompletten hämatologischen Ansprechens* zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=2,51 [1,77; 3,57]; p<0,0001). Der Median für diesen Endpunkt beträgt im Behandlungsarm mit Daratumumab 3,09 Monate und im Kontrollarm 9,69 Monate. Ein komplettes hämatologisches Ansprechen und die damit zusammenhängende Normalisierung des Spiegels der freien Leichtketten, welche für die Verbesserung patientenrelevanter Symptomatik und des Gesundheitszustands relevant ist, wird somit im Behandlungsarm drei Mal so schnell im Vergleich zum Kontrollarm erreicht.

Erreichen des Organansprechens und Erreichen der Organprogression

Das primäre organbezogene Therapieziel ist die Verbesserung der Organfunktion, das sogenannte Organansprechen (8, 9), und ist unterstützend zur Ableitung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität heranzuziehen. Die am häufigsten betroffenen Organe sind das Herz bei etwa 60-75 % und die Niere bei ca. 50-70 % der Patienten. Die Leber ist in ca. 20 % der Fälle von den Amyloidablagerungen betroffen (7).

Erreichen des kardialen Ansprechens und Erreichen der kardialen Progression

Eine kardiale Beteiligung geht mit einer für den Patienten spürbaren körperlichen Einschränkung einher (10) und die Entwicklung der kardialen Einschränkung ist von größter Bedeutung, da ihr negativer Einfluss auf das Überleben im Vergleich zu den anderen Organen am größten ist (7, 11).

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse des Endpunkts *Erreichen des kardialen Ansprechens* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab (HR=1,92 [1,32; 2,79]; p=0,0006). Der Median für diesen Endpunkt beträgt 7,42 Monate im Behandlungsarm mit Daratumumab und wird im Kontrollarm nicht erreicht.

Es zeigt sich für das *Erreichen der kardialen Progression* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab (HR=0,60 [0,41; 0,88]; p=0,0086). Der Median für diesen Endpunkt beträgt 48,46 Monate im Behandlungsarm mit Daratumumab und im Kontrollarm 26,02 Monate.

Erreichen des renalen Ansprechens und Erreichen der renalen Progression

Die Nierenmanifestation verursacht häufig für den Patienten spürbare Symptomatik wie das nephrotische Syndrom und kann sich bis zu einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz entwickeln (12). Somit ist die renale Beteiligung ein anerkannter Verlaufsparameter für die Therapie und zudem mit der Verzögerung der Dialysepflicht assoziiert.

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse des Endpunkts *Erreichen des renalen Ansprechens* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=2,38 [1,69; 3,35]; p<0,0001). Der Median für diesen Endpunkt beträgt 2,40 Monate im Behandlungsarm mit Daratumumab und im Kontrollarm 17,64 Monate.

Es zeigt sich für das *Erreichen der renalen Progression* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,51 [0,33; 0,80]; p=0,0029). Der Median für diesen Endpunkt wird im Behandlungsarm mit Daratumumab nicht erreicht. Im Kontrollarm beträgt der Median 32,53 Monate.

Erreichen des hepatischen Ansprechens und Erreichen der hepatischen Progression

Es besteht eine große Varianz der Befunde und Symptome, die von einer Lebervergrößerung, bis zu schweren Einschränkungen der Organfunktion mit Leberversagen und selten spontaner Leber-Ruptur reichen. Daten von unbehandelten AL-Amyloidose-Patienten ohne Herzbeteiligung zeigen, dass eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase ein Prognosefaktor für das Überleben ist (13).

In der Studie ANDROMEDA sind im Behandlungsarm 15 und im Kontrollarm 16 Patienten mit einer Leberbeteiligung eingeschlossen. Sechs Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab und drei Patienten im Kontrollarm zeigen ein hepatisches Ansprechen. Es zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse des Endpunkts *Erreichen des hepatischen Ansprechens* kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,34 [0,31;36,08]; p=0,3204). Die mediane *Zeit bis zum Erreichen des hepatischen Ansprechens* beträgt 9,49 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht.

Es zeigt sich für das *Erreichen der hepatischen Progression* kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,46 [0,33; 6,43]; p=0,6165). Die mediane Zeit bis zum Erreichen der hepatischen Progression wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Fazit der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Morbidität

Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab haben eine ca. 3-fach höhere Wahrscheinlichkeit, eine Normalisierung des Spiegels der freien Leichtketten, gemessen als komplettes hämatologisches Ansprechen, zu erreichen. Diese führt dazu, dass Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab ca. 6,6 Monate früher als Patienten im Kontrollarm eine solche Normalisierung erreichen. Daratumumab reduziert damit signifikant die Ursache der Organschäden. Dieser Vorteil zeigt sich direkt in der *Zeit bis zu einer schweren Organschädigung*. Die Nachbeobachtungszeit hat sich dabei von 11,37 Monaten auf 60,14 Monate erhöht. Damit bestätigt der 2. Datenschnitt das Ergebnis aus der ersten Nutzenbewertung bei erhöhter Ergebnissicherheit in diesem Endpunkt.

Die Verbesserung im Ansprechen und die Reduktion von Organschäden äußert sich außerdem in einer patientenrelevanten *Verbesserung* der *Dyspnoe* und einem reduzierten Risiko einer *Verschlechterung* der Dyspnoe im Behandlungsarm mit Daratumumab. Die Patienten im Behandlungsarm erreichen früher eine *Verbesserung*, und die Zeit, bis eine *Verschlechterung* der *Dyspnoe* eintritt, wird im Behandlungsarm mit Daratumumab um ca. 25,2 Monate verlängert. Zudem verbessert sich der Gesundheitszustand, gemessen am *EQ-5D VAS* um 23,75 Monate schneller und eine *Verbesserung* des Symptoms *Fatigue* wird 2,01 Monate schneller erreicht.

Diese Ergebnisse werden gestützt von den ergänzend dargestellten Endpunkten, die statistisch signifikante Vorteile des Behandlungsarms mit Daratumumab gegenüber VCd im kardialen und renalen Ansprechen und Progression zeigen.

In der Gesamtschau der **Nutzenkategorie Morbidität** ergibt sich ein konsistentes Bild mit Vorteilen im Behandlungsarm mit Daratumumab sowohl in den organbezogenen Endpunkten als auch in der patientenberichteten Symptomatik. Die *Zeit bis zur schweren Organschädigung* wird als Teil des Endpunktes MOD-PFS von einem unabhängigen, verblindeten Bewertungsgremium bestimmt. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt niedrig. Vor dem Hintergrund des verblindet erhobenen Endpunkts und der konsistenten Ergebnisse zwischen den ergänzend dargestellten organbezogenen Endpunkten als auch von unverblindet erhobener patientenberichteter Symptomatik und Gesundheitszustand ergibt sich eine hohe Ergebnissicherheit. Mit einer um ca. 50 Monate längeren Nachbeobachtungszeit im Vergleich

zur vorhergehenden Bewertung der Studie ANDROMEDA und mehr Ereignissen im Endpunkt *Zeit bis zur schweren Organschädigung* ergibt sich im vorliegenden präspezifizierten 2. Datenschnitt eine reifere Datenlage, die der Einstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als *Hinweis* entspricht. Es handelt sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, aus der sich ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ergibt.

4.1.6.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

In der Studie ANDROMEDA sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen im *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* zu beobachten.

SF-36v2

Es zeigt sich im *SF-36v2 PCS* ein statisch signifikanter Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der *Verbesserung* um ≥9,4 Punkte (HR=1,67 [1,09; 2,55]; p=0,0175). Im Vergleich zum Kontrollarm haben Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab eine 67 % höhere Wahrscheinlichkeit, eine patientenrelevante Verbesserung der körperlichen Gesundheit, gemessen an der körperlichen Funktionsfähigkeit, körperlichen Rollenfunktion, körperlichen Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung, zu erreichen. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung beträgt 65,58 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht.

Im *SF-36v2 PCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥9,4 Punkte*, sowie *SF-36v2 MCS – Verbesserung/Verschlechterung – Schwellenwert ≥9,6 Punkte* ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Fazit der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine eingeschränkte Organfunktion kann mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergehen. Hierzu wurde bei neu diagnostizierten AL-Amyloidose-Patienten eine signifikant schlechtere durchschnittliche Lebensqualität zu Baseline als bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebsarten und eine ähnlich niedrige Lebensqualität wie bei Hospizpatienten gezeigt (14, 15). Weshalb, wie dem Wortprotokoll der mündlichen Anhörung des Nutzenbewertungsverfahrens 2021-08-01-D-715 (5) zu entnehmen, ein Konsens unter den behandelnden Ärzten darüber herrscht, dass das Hauptziel der Therapie die Verbesserung des insgesamt schlechten Allgemeinzustands und der Organsymptomatik ist. Somit sind die patientenberichtete Zeit bis zur Verbesserung ebenso wie die Zeit bis zur Verschlechterung patientenrelevante Zielgrößen.

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich für den Behandlungsarm mit Daratumumab in der Nutzenkategorie **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** ein Vorteil in der *Summenskala Körperliche Gesundheit (PCS)*, der im Einklang mit den Ergebnissen der Mortalität und Morbidität steht. Dieser Vorteil führt zu einer relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch ist die Ergebnissicherheit für die Endpunkte der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität mäßig, woraus sich für die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ein *Anhaltspunkt* ergibt. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

4.1.6.4 Verträglichkeit

Gesamtraten der Verträglichkeit

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

Weitere Betrachtung von UE auf Ebene der SOC und PT

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

- *Infusionsreaktionen*
- *Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert mit Daratumumab*
- SMQ *Blutungen*

Im Anschluss werden die statistisch signifikanten SOC und PT diskutiert:

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

Infusionsreaktionen

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

Infusionsreaktionen sind bekannte unerwünschte Ereignisse der Therapie mit Daratumumab, die überwiegend zur ersten Infusion auftreten und ausführlich in der Fachinformation beschrieben werden (16). In dem Endpunkt *Infusionsreaktionen* treten bei 14 von 193 Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab *Jegliche UE* auf. Es handelt sich ausschließlich um nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende Ereignisse. Sie sind gut behandelbar und führen nicht zu Therapieabbrüchen (17). Bei 12 der 14 Patienten treten die Ereignisse bei der ersten Injektion auf, bei zwei Patienten bei der zweiten Injektion. Bei drei Patienten treten sie zu einem späteren Zeitpunkt auf (17).

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert mit Daratumumab

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle von Daratumumab können nur im Behandlungsarm auftreten. Nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende lokale Reaktionen sind bekannte unerwünschte Nebenwirkungen der Injektion von Daratumumab (16). In der Studie ANDROMEDA treten sie als *Jegliche UE* bei 22 von 193 Patienten auf. Alle lokalen Reaktionen sind nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend. Die häufigste lokale Reaktion ist eine leichtgradige Rötung bei 10 Patienten (17). Die lokalen Reaktionen führen nicht zu Therapieabbrüchen.

SMQ Blutungen

In der SMQ *Blutungen* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab einzig in der Kategorie *Jegliche UE* auf (HR=1,99 [1,24; 3,19]; p=0,0045). Bei den meisten Blutungen handelt es sich in beiden Behandlungsarmen um Schweregrad 1 (17). Das Auftreten einzelner PT ist in beiden Behandlungsarmen gering (17). Am häufigsten berichtet werden im Behandlungsarm mit Daratumumab die PT *Kontusion* und *Epistaxis* (17).

SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

In der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab einzig in der Kategorie *Jegliche UE* auf (HR=1,36 [1,00; 1,84]; p=0,0486). Die häufigsten berichteten Ereignisse betreffen die PT *Dyspnoe, Husten, Schmerzen im Oropharynx* und *Husten mit Auswurf*. Außer dem PT *Husten mit Auswurf* (s.u.) ist kein PT der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen.

SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

In der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab einzig in der Kategorie *Jegliche UE* auf (HR=2,00 [1,37; 2,92]; p=0,0003). Die häufigsten berichteten Ereignisse betreffen die PT *Ausschlag, Erythem* und *Pruritus*, sie sind aber nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen.

SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

In der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab einzig in der Kategorie *Jegliche UE* auf (HR=1,54 [1,08; 2,19]; p=0,0167). Die häufigsten berichteten Ereignisse betreffen die PT *Rückenschmerzen, Arthralgie, Muskelspasmen, Myalgie, Muskuläre Schwäche und das PT Schmerz in einer Extremität.* Diese *Jeglichen UE* sind aber nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen.

PT Tremor

In dem PT *Tremor* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab einzig in der Kategorie *Jegliche UE* auf (HR=4,86 [1,06; 22,24]; p=0,0414). Im Behandlungsarm mit Daratumumab treten zwölf, im Kontrollarm zwei Ereignisse auf. Die Ereignisse sind nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend und führen nicht zum Therapieabbruch (17).

PT Husten mit Auswurf

In dem PT *Husten mit Auswurf* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab einzig in der Kategorie *Jegliche UE* auf (HR=8,64 [1,09; 68,30]; p=0,0409). Im Behandlungsarm mit Daratumumab treten zwölf, im Kontrollarm ein Ereignis auf. Die Ereignisse sind nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend und führen nicht zum Therapieabbruch (17).

PT Hypokaliämie

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

Fazit der Ergebnisse der Nutzenkategorie Verträglichkeit

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

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

Dem gegenüber stehen Nachteile in *Jeglichen UE* für die UE von besonderem Interesse *Infusionsreaktionen*, *Lokale Reaktionen an der Einstichstelle* und SMQ *Blutungen* sowie die SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*, *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*, die SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*, PT *Tremor* und PT *Husten mit Auswurf*. Bei den meisten Ereignissen handelt es sich in beiden Behandlungsarmen um Schweregrad 1-2 (17). Diesen unerwünschten Ereignissen ist gemein, dass sie bereits bekannt sind. Für keines der aufgeführten unerwünschten Ereignisse sind statistisch signifikante Unterschiede mit *Schweren UE (CTCAE-Grad ≥3)*, *Schwerwiegenden UE* oder *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente und alle Therapiekomponenten)*, berichtet. Nur in Einzelfällen werden solche Schweregrade für einen der Studienarme berichtet.

Die unerwünschten Ereignisse entsprechen dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Daratumumab in der subkutanen Darreichung und demjenigen von VCd. Die beschriebenen unerwünschten Ereignisse in den SOC und PT sind in aller Regel nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend und führen nur in Ausnahmefällen zu Therapieabbrüchen.

Im finalen Datenschnitt treten, wie in Anhang 4-J präsentiert, keine neuen Sicherheitsereignisse im Vergleich zum 2. Datenschnitt auf.

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

4.1.6.5 Subgruppenanalysen

In der Studie ANDROMEDA liegen vereinzelt Hinweise für eine Interaktion in Endpunkten vor. Es ist allerdings kein Muster bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, sodass von falsch-positiven Ergebnissen aufgrund multiplen Testens auszugehen ist. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Insgesamt ergeben sich daher keine Gründe, welche die Feststellung eines Effektunterschiedes in einer Subgruppe rechtfertigen. Keine Patientengruppe profitiert stärker oder geringer von der Therapie mit Daratumumab im Vergleich zur zVT. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation der Studie ANDROMEDA abgeleitet.

4.1.6.6 Gesamtschau

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

In der Nutzenkategorie **Mortalität** zeigt sich zum 2. Datenschnitt mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 61,4 Monaten, bestätigt durch den finalen Datenschnitt mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 68,2 Monaten, eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und es ergibt sich ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

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

In der Nutzenkategorie **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigt sich für den Behandlungsarm mit Daratumumab ein Vorteil im *SF-36v2 PCS*, der im Einklang mit den Ergebnissen der Mortalität und Morbidität steht. Dieser Vorteil führt zu einer relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

In der Studie ANDROMEDA zeigen sich keine klinisch relevanten zusätzlichen Nebenwirkungen durch die Hinzunahme von Daratumumab. Auch mit dem finalen Datenschnitt treten keine neuen Sicherheitsereignisse auf. Das bereits bekannte Verträglichkeitsprofil von Daratumumab in der subkutanen Darreichung und von VCd wird bestätigt. Ein **Zusatznutzen** ist in der **Nutzenkategorie Verträglichkeit** in der Studie ANDROMEDA **nicht belegt**.

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

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

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie ANDROMEDA (D-VCd vs. VCd)
Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert zum 2. Datenschnitt (17.04.2024)
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**
Mortalität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**
Gesamtüberleben
2. Datenschnitt (17.04.2024) NA vs. NA Monate HR=0,62 [0,42; 0,90]; p=0,0129/Log-rank p=0,0121
Finaler Datenschnitt (15.11.2024) – ergänzend dargestellt NA vs. NA Monate HR=0,62 [0,42; 0,90]; p=0,0114/Log-rank p=0,0106
Morbidität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**
Zeit bis zu einer schweren Organschädigung
NA vs. NA Monate HR=0,22 [0,06; 0,79]; p=0,0203/Log-rank p=0,0110
EQ-5D VAS – Verbesserung **–** Schwellenwert ≥15 Punkte
23,00 vs. 46,75 Monate HR=1,44 [1,02; 2,04]; p=0,0403
EQ-5D VAS – Verschlechterung **–** Schwellenwert ≥15 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verschlechterung
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte
2,92 vs. 4,93 Monate HR=1,38 [1,06; 1,80]; p=0,0165
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Dyspnoe – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte
11,79 vs. NA Monate HR=1,44 [1,04; 1,98]; p=0,0280
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte
29,04 vs. 3,81 Monate HR=0,71 [0,53; 0,97]; p=0,0289

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie ANDROMEDA (D-VCd vs. VCd)
EORTC QLQ-C30 weitere Symptomskalen – Verbesserung/Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
EORTC QLQ Einzelitems – Verbesserung/Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
Morbidität Ergänzend dargestellte Endpunkte
Erreichen des CHR
3,09 vs. 9,69 Monate HR=2,51 [1,77; 3,57]; p<0,0001
Erreichen des Organansprechens
Erreichen des kardialen Ansprechens 7,42 vs. NA Monate HR=1,92 [1,32; 2,79]; p=0,0006 Erreichen des renalen Ansprechens 2,40 vs. 18,64 Monate HR=2,38 [1,69; 3,35]; p<0,0001 Erreichen des hepatischen Ansprechens 9,49 vs. NA Monate HR=3,34 [0,31; 36,08]; p=0,3204
Erreichen der Organprogression
Erreichen der kardialen Progression 48,46 vs. 26,02 Monate HR=0,60 [0,41; 0,88]; p=0,0086 Erreichen der renalen Progression NA vs. 32,53 Monate HR=0,51 [0,33; 0,80]; p=0,0029 Erreichen der hepatischen Progression NA vs. NA Monate HR=1,46 [0,33; 6,43]; p=0,6165

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie ANDROMEDA (D-VCd vs. VCd)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verbesserung/Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
SF-36v2 PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥9,4 Punkte
65,58 vs. NA Monate HR=1,67 [1,09; 2,55]; p=0,0175
SF-36v2 PCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥9,4 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verschlechterung
SF-36v2 MCS – Verbesserung/Verschlechterung – Schwellenwert ≥9,6 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
Verträglichkeit Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: **kein Beleg für einen Zusatznutzen**
Jegliche UE
0,10 vs. 0,18 Monate HR=1,16 [0,94; 1,43]; p=0,1824
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)
3,61 vs. 3,48 Monate HR=1,01 [0,78; 1,32]; p=0,9093
Schwerwiegende UE
NA vs. NA Monate HR=1,01 [0,73; 1,41]; p=0,9339
UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente)
NA vs. NA Monate HR=1,04 [0,54; 2,01]; p=0,8945
UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch aller Therapiekomponenten)
NA vs. NA Monate HR=0,84 [0,30; 2,31]; p=0,7333
UE von besonderem Interesse
Infusionsreaktionen *Jegliche UE* 7,3%

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie ANDROMEDA (D-VCd vs. VCd)
Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle *Jegliche UE* 11,4%
SMQ Blutungen *Jegliche UE* NA vs. NA Monate HR=1,99 [1,24; 3,19]; p=0,0045
Sonstige statistisch signifikante unerwünschte Ereignisse
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums *Jegliche UE* 6,14 vs. NA Monate HR=1,36 [1,00; 1,84]; p=0,0486
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes *Jegliche UE* 14,85 vs. NA Monate HR=2,00 [1,37; 2,92]; p=0,0003
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen *Jegliche UE* 12,39 vs. NA Monate HR=1,54 [1,08; 2,19]; p=0,0167
PT Tremor *Jegliche UE* NA vs. NA Monate HR=4,86 [1,06; 22,24]; p=0,0414
PT Husten mit Auswurf *Jegliche UE* NA vs. NA Monate HR=8,64 [1,09; 68,30]; p=0,0409
PT Hypokaliämie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* NA vs. NA Monate HR=0,27 [0,07; 1,00]; p=0,0495
Abkürzungen: CHR: Hämatologisch komplettes Ansprechen (Complete Hematologic Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions, HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MCS: Summenskala Psychische Gesundheit (Mental Component Summary); NA: Nicht verfügbar (Not Available); PCS: Summenskala Körperliche Gesundheit (Physical Component Summary); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SMQs: Standardised MedDRA Queries; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SF-36v2: 36 Item Short Form Health Survey Version 2; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

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

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

Patientenpopulation

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

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason. Die dabei verabreichten Dosierungen der einzelnen Substanzen der Kombinationstherapie entsprechen den zugelassenen und in der Fachinformation von Daratumumab beschriebenen Dosierungen (16).

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Daratumumab in dem Anwendungsgebiet:

Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose (16).

Der G-BA legt im Beschluss vom 20. Januar 2022 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie fest (1):

> „Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden.
>
> Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Bortezomib/ Cyclophosphamid/ Dexamethason, Bortezomib +/- Dexamethason, Bortezomib/ Melphalan/ Dexamethason, Lenalidomid/ Cyclophosphamid/ Dexamethason, Lenalidomid/ Dexamethason, Melphalan/ Dexamethason, Lenalidomid/ Melphalan/ Dexamethason.
>
> Von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie für geeignete Patienten auch eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation umfasst. Diese kann sofort, oder nach erfolgter Induktionstherapie angezeigt sein. Es wird davon ausgegangen, dass Patienten, für die zu einem späteren Zeitpunkt eine autologe Stammzelltransplantation grundsätzlich in Betracht kommen kann, keine Melphalan-basierte Induktions-chemotherapie erhalten."

Aufgrund der Befristung der Nutzenbewertung vom 20. Januar 2022 auf die Patientengruppe a1) Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, ergibt sich allein der Vergleich mit VCd als für die Fragestellung geeignet.

Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gemäß dem 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA (18) unter Verwendung patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Verträglichkeit. Mindestens ein patienten-relevanter Endpunkt der genannten Kategorien soll in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein.

Studientyp

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

Patientenpopulation

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

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason. Die dabei verabreichten Dosierungen der einzelnen Substanzen der Kombinationstherapie entsprechen den zugelassenen und in der Fachinformation von Daratumumab beschriebenen Dosierungen (16).

Gemäß der Fachinformation von Daratumumab (16) wird Daratumumab in der zu bewertenden Intervention in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason wie folgt verabreicht:

Daratumumab

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

Bortezomib

In den Zyklen 1-6 (Länge: 28 Tage) wird Bortezomib in einer Dosierung von 1,3 mg/m^2 KOF s.c. an den Tagen 1, 8, 15, 22 verabreicht. An Tagen mit Daratumumab-Gabe erfolgt die Verabreichung nach vollständiger Gabe von Daratumumab und Cyclophosphamid.

Cyclophosphamid

In den Zyklen 1-6 (Länge: 28 Tage) wird Cyclophosphamid in einer Dosierung von 300 mg/m^2 KOF p.o. oder i.v. an den Tagen 1, 8, 15, 22 verabreicht. Die maximale Wochendosis beträgt 500 mg unabhängig von der Körperoberfläche. An Tagen mit Daratumumab-Gabe erfolgt die Verabreichung nach vollständiger Gabe von Daratumumab.

Dexamethason

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

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

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

Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im Beschluss vom 20. Januar 2022 (Vorgangsnummer 2021-08-01-D-715) (1) in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet folgende Vergleichstherapie festgelegt:

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

> Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Bortezomib/ Cyclophosphamid/ Dexamethason, Bortezomib +/- Dexamethason, Bortezomib/ Melphalan/ Dexamethason, Lenalidomid/ Cyclophosphamid/ Dexamethason, Lenalidomid/ Dexamethason, Melphalan/ Dexamethason, Lenalidomid/ Melphalan/ Dexamethason.
>
> Von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie für geeignete Patienten auch eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation umfasst. Diese kann sofort oder nach erfolgter Induktionstherapie angezeigt sein. Es wird davon ausgegangen, dass Patienten, für die zu einem späteren Zeitpunkt eine autologe Stammzelltransplantation grundsätzlich in Betracht kommen kann, keine Melphalan-basierte Induktionschemotherapie erhalten."

Aufgrund der Befristung der Nutzenbewertung vom 20. Januar 2022 auf die Patientengruppe a1) Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, ergibt sich allein der Vergleich mit VCd als für die Fragestellung geeignet.

Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gemäß dem 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA (18) unter Verwendung patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Verträglichkeit. Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Kategorien soll in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein. Die Diskussion zur Patientenrelevanz und Validität der betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.2.

Studiendesign

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

Studiendauer

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

Publikationstyp

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

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
Patienten-population	E1	Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose	**A1**	Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend	Konsistenz der Studienpopulation mit der Fachinformation von Daratumumab (16)
Intervention	E2	Die Intervention ist Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (Dosierungsschema gemäß Fachinformation von Daratumumab zu diesem Anwendungsgebiet)	**A2**	Intervention abweichend (andere Dosierung, andere Kombinations-partner)	Konsistenz der Intervention mit der Fachinformation von Daratumumab (16)
Vergleichstherapie	E3	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden; folgende Therapien stellen geeignete Komparatoren dar: Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason *oder*	**A3**	Vergleichstherapie abweichend	Es handelt sich um die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Beschluss (Vorgangsnummer 2021-08-01-D-715) (1)

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
		Bortezomib +/- Dexamethason *oder* Bortezomib, Melphalan Dexamethason *oder* Lenalidomid, Cyclophosphamid, Dexamethason *oder* Lenalidomid und Dexamethason *oder* Melphalan, Dexamethason *oder* Lenalidomid, Melphalan, Dexamethason			
Endpunkte	**E4**	Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Verträglichkeit	**A4**		Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben vom 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA (18)
Studiendesign	**E5**	Prospektive randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	**A5**	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind	RCT stellen den Studientyp höchster Evidenzstufe mit der geringsten Ergebnisunsicherheit dar
Studiendauer	**E6**	Jede Studiendauer	**A6**	Nicht anwendbar	Es handelt sich bei klinischen Studien in der Onkologie um ereignisgesteuerte Studien, sodass eine Mindeststudiendauer häufig nicht vorgesehen ist
Publikationstyp [a]	**E7**	Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen Doppelpublikation mit Mehrinformation	**A7**	Keine Primärpublikation, Reviews, Abstract, Poster, Duplikate	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerfO G-BA (18)

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Studienstatus	**E8**	Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen	**A8**	Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse	
a: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche auftreten werden über den Publikationstyp ausgeschlossen, da diese Rahmen der Studienregistersuche berücksichtigt und selektiert werden. Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten Amyloidose; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); 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 4.2.1 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wird eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 04.12.2024). Diese erfolgt für die in Abschnitt 4.2.1formulierte Fragestellung. Für die Recherche wird auf der Suchoberfläche von Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane CENTRAL nach relevanten Treffern gesucht. Die Suchstrategie ist jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut und wird dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wird auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wird der validierte und im IQWiG Methodenpapier 7.0 (4) empfohlene Wong-Filter, sowie in MEDLINE zusätzlich der Cochrane-Filter verwendet (19, 20). Die in Cochrane CENTRAL gefundenen Treffer wurden nicht bezüglich des Studientyps eingegrenzt. Es werden ausschließlich in Fachzeitschriften veröffentlichte Vollpublikationen berücksichtigt. Die relevanten Publikationen werden anschließend wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben selektiert.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der

Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Neben der bibliografischen Literaturrecherche werden zur Identifizierung von relevanten Studien für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung die Studienregister clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU-CTR (http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-searchhttp://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search), CTIS (https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/), das Suchportal der EMA, (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie das Arzneimittel-Informationssystem des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (AMIce; https://www.pharmnet-bund.de/PharmNet/DE/Oeffentlichkeit/Arzneimittel-Informationssystem/_node.html) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit der Intervention Daratumumab durchsucht (Suchzeitpunkt: 04.12.2024 bzw. 12.12.2024).

Gemäß den Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung auf der Website des G-BA kann auf die Suche nach Arzneimittelstudien in der WHO ICTRP verzichtet werden (21).

Auf die Verwendung der vollständigen relevanten Wirkstoffkombination Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason wird in dem ersten Schritt der Studienregistersuche verzichtet, um die Suche nicht übermäßig einzuschränken. Die Einschränkung der Suchergebnisse auf Studien mit der Intervention Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason erfolgt wie in Abschnitt 4.2.3.5 dargestellt im anschließenden Schritt der Selektion relevanter Studien.

Die Suchen wurden an die jeweilige Datenbank angepasst. Die Ergebnisse der einzelnen Studienregisterrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt. Die detaillierte Suchstrategie für das jeweilige Studienregister ist in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

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

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wird die Internetseite des G-BA hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht (Suchzeitpunkt: 04.12.2024). Als Suchbegriffe werden der Wirkstoff- (Daratumumab) und der Handelsname (Darzalex®) sowie die Produktbezeichnung (HuMax-CD38, HuMaxCD38, HuMax CD38) verwendet. Im ersten Schritt werden die Suchergebnisse auf Inhalte zu Nutzenbewertungsverfahren eingeschränkt. In einem zweiten Schritt erfolgt wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben die Einschränkung der Suchergebnisse auf Studien im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet für die Wirkstoffkombination Daratumumab mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason.

Relevante RCT 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 Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliografische Literaturrecherche

Die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.1 (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 4.2.1 (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 4.2.1 (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. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

C: Ergebnissicherheit

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

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

Das Design der Studie ANDROMEDA, die Interventionen sowie die Patientencharakteristika sind ausführlich im Abschnitt 4.3.1 in Tabelle 4-12, Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14 dargestellt.

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für die in der Nutzenbewertung eingeschlossene Studie ANDROMEDA werden folgende Baseline-Charakteristika zur Charakterisierung der Studienteilnehmer in Abschnitt 4.3.1.2.1.9 dargestellt:

Demografische Charakteristika

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

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

Krankheitsspezifische Charakteristika

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

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validierung und Operationalisierung der erhobenen Endpunkte

Gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV besteht der Nutzen eines Arzneimittels in einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt (22). Als patientenrelevant soll verstanden werden, wie ein Patient fühlt, ob sie bzw. er ihre bzw. seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie bzw. er überlebt (4). Klinisch ist zur Einordnung des Nutzens entscheidend, welche indikationsspezifischen therapeutischen Ziele erreicht werden sollen.

Für die folgenden Endpunkte werden die Operationalisierung, die Patientenrelevanz und die Validität beschrieben:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival, MOD-PFS), inkl. Zeit bis zur schweren Organschädigung
  - Erreichen des Organansprechens: kardiales, renales, hepatisches Ansprechen
  - Erreichen der Organprogression: kardiale, renale, hepatische Progression
  - EQ-5D VAS Gesundheitszustand
  - EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
  - EORTC QLQ Einzelitems

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
  - SF-36v2 Summenskala MCS, Summenskala PCS
- Verträglichkeit
  - Unerwünschte Ereignisse

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

- Morbidität
  - Hämatologische Krankheitsprogression als Einzelkomponente des MOD-PFS
  - Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (Hematologic Progression Free Survival, HemPFS)
  - Erreichen des hämatologisch kompletten Ansprechens (Complete Hematologic Response, CHR)

4.2.5.2.2.1 Mortalität

4.2.5.2.2.1.1 Gesamtüberleben

Operationalisierung

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

Patientenrelevanz

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

Validität

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

4.2.5.2.2.2 Morbidität

Im Folgenden werden die einzelnen Endpunkte der Morbidität, die zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden, dargestellt.

4.2.5.2.2.2.1 Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS)

Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS) ist ein von Johnson & Johnson auf Basis von Empfehlungen der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) und Amyloidose-Experten (Guidance for Industry) entwickelter kombinierter Endpunkt (23), bestehend aus folgenden Komponenten:

- Schwere Organschädigung
- Hämatologische Krankheitsprogression
- Tod

Im Folgenden wird die Komponente Schwere Organschädigung näher beschrieben. Die Komponente Tod ist bereits unter Gesamtüberleben dargestellt. Die hämatologische Krankheitsprogression wird nur ergänzend dargestellt und deswegen hier nicht näher erläutert. Der Tod ist bereits unter der Endpunktkategorie Mortalität beschrieben.

Schwere Organschädigung

Operationalisierung

Eine schwere Organschädigung ist definiert als:

- Klinische Manifestation des Herzversagens*:* definiert als Notwendigkeit einer Herztransplantation, eines LVAD, oder einer IABP
- Klinische Manifestation des Nierenversagens: Definiert als Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz (Notwendigkeit einer Hämodialyse oder Nierentransplantation)

Patientenrelevanz

Terminale Organschäden sind potenziell lebensbedrohlich und von prognostischer Relevanz. Sie erfordern als letztmögliche Therapieoptionen aufwändige medizinische Prozeduren. Sowohl eine durch einen schweren Organschaden bedingte Transplantation, Operation als auch eine Hämodialyse sind für die Patienten mit dem Risiko von bedrohlichen Komplikationen verbunden. Die Vermeidung von schweren Organschädigungen und die Vermeidung von bedrohlichen Komplikationen durch die Behandlung dieser schweren Organschäden sind für die Patienten mit AL-Amyloidose höchst relevant und direkt mit dem Gesamtüberleben verbunden. Staron et al. (2021) untersuchten das Überleben und Todesursachen von 2.337 AL-Amyloidose Patienten über einen Zeitraum von 40 Jahren. Dabei stellten sie fest, dass Herzversagen mit 32 % und Nierenversagen mit 11 % neben plötzlich auftretendem Tod mit 23 % zu den häufigsten Todesursachen zählen (24). Die MOD-PFS Komponente Schwere Organschädigung ist somit patientenrelevant in der Kategorie Morbidität.

Validität

Die MOD-PFS Komponente *Schwere Organschädigung* umfasst die klinischen Manifestationen des Herz- und des Nierenversagens. Die Operationalisierung des Nierenversagens entspricht der in der oben zitierten Guidance for industry und stellt einen weltweiten Konsens dar und ist daher ein valider Endpunkt der terminalen Niereninsuffizienz (23).

Die Definition des Herzversagens umfasst vergleichbar zur Operationalisierung des Nierenversagens terminale Ereignisse, wie sie auch von der europäischen Zulassungsbehörde EMA definiert werden (23, 25). Die Notwendigkeit einer Herztransplantation, eines Kunstherzens (LVAD) oder einer intra-aortalen Ballonpumpe (IABP) spiegelt den Status des funktionellen Organversagens wider.

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

4.2.5.2.2.2.2 Organansprechen und Organprogression

Erreichen des kardialen Ansprechens

Operationalisierung

Der Endpunkt *Erreichen des kardialen Ansprechens* ist operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Bewertung, bei der ein Studienteilnehmer die Kriterien für ein kardiales Ansprechen erfüllt hat. Die Bewertung des kardialen Ansprechens erfolgt durch ein unabhängiges, verblindetes Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC). Ein *kardiales Ansprechen* ist wie folgt definiert (26):

- N-terminales pro-Hormon des B-Typ Natriuretischen Peptids (N-terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide, NT-proBNP)-Ansprechen (Abnahme um >30 % und um >300 ng/l bei Studienteilnehmern mit NT-proBNP ≥650 ng/l zu Baseline)

  oder

- Besserung des NYHA-Stadiums (Abnahme um ≥2 Klassen bei Studienteilnehmern mit NYHA-Stadium III oder IV zu Baseline).

Patientenrelevanz

Die Manifestation im Herzen ist die häufigste Organbeteiligung der AL-Amyloidose und betrifft etwa 60 % bis 75 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose (7). Die Entwicklung der kardialen Einschränkung ist von größter Bedeutung, da ihr negativer Einfluss auf das Überleben im Vergleich zu den anderen Organen am größten ist (7, 11).

Der NT-proBNP ist ein kardialer Biomarker, welcher routinemäßig im Anwendungsgebiet erhoben wird und bessere Aussagen zu Ansprechen und Prognose ermöglicht (8). Erhöhte NT-proBNP-Werte sind Marker der Herzinsuffizienz jeglicher Ursache (27). Ab einem NT-proBNP ≥650 ng/l kann ein kardiales Ansprechen bestimmt werden (28).

NT-proBNP ist mit einer Grenze von >332 ng/l ein Maß für die Herzbeteiligung bei Patienten mit AL-Amyloidose, wenn kein Nierenversagen und kein Vorhofflimmern vorliegen (29). Eine Herzbeteiligung geht mit einer für den Patienten spürbaren körperlichen Einschränkung einher (10).

Je höher das NYHA-Stadium des Patienten ist, desto größer ist die kardial bedingte Einschränkung der Leistungsfähigkeit des Patienten (30). Ein Patient mit NYHA-Stadium III, der bereits bei geringer körperlicher Belastung Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris fürchten musste, hat im Falle eines kardialen Ansprechens eine Verbesserung der NYHA-Stadien um mindestens zwei Klassen und erreicht somit eine Beschwerdefreiheit.

Der Endpunkt kardiales Ansprechen ist klinisch relevant und ist unterstützend zur Ableitung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität heranzuziehen.

Validität

Die Operationalisierung des kardialen Ansprechens entspricht etablierten und verbreiteten Kriterien in der AL-Amyloidose (8). Die Senkung des NT-proBNP um 30 % und <300 ng/l bei Studienteilnehmern mit NT-proBNP von ≥650 ng/l oder alternativ eine Senkung des NYHA-Stadiums um zwei Klassen bei Studienteilnehmern mit einem NYHA-Stadium von III oder IV zu Baseline, wurden im Jahr 2012 von Palladini et al. im Rahmen einer internationalen Studie als Kriterium zum kardialen Ansprechen validiert (28). Die Kriterien wurden anschließend in die Konsensus-Richtlinie zur Durchführung klinischer Studien in der AL-Amyloidose aufgenommen, die von internationalen Experten aufgesetzt und anerkannt ist (26). Die Erhebung des kardialen Ansprechens erfolgt durch ein unabhängiges, verblindetes IRC, um eine objektive Bewertung zu garantieren. Somit handelt es sich im Sinne der Erhebung um einen validen Endpunkt.

Erreichen der kardialen Progression

Operationalisierung

Der Endpunkt *Erreichen der kardialen Progression* ist operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Eintretens der kardialen Progression. Die Feststellung der kardialen Progression erfolgt durch ein unabhängiges, verblindetes Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC). Eine *kardiale Progression* ist wie folgt definiert (26):

- NT-proBNP-Progression (Zunahme um >30 % und um >300 ng/l) (Bei Patienten mit fortschreitender Verschlechterung der Nierenfunktion kann keine NT-proBNP-Progression ermittelt werden)

  oder

- cTn-Progression (Zunahme um ≥33 %)

  oder

- Progression der Ejektionsfraktion (Abnahme um ≥10 %).

Patientenrelevanz

Die Manifestation im Herzen ist die häufigste Organbeteiligung der AL-Amyloidose und betrifft etwa 60 % bis 75 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose (7). Die Entwicklung der kardialen Einschränkung ist von größter Bedeutung, da ihr negativer Einfluss auf das Überleben im Vergleich zu den anderen Organen am größten ist (7, 11).

Der NT-proBNP ist ein kardialer Biomarker, welcher routinemäßig im Anwendungsgebiet erhoben wird und bessere Aussagen zu Ansprechen und Prognose ermöglicht (8). Erhöhte NT-proBNP-Werte sind Marker der Herzinsuffizienz jeglicher Ursache (27). Ab einem NT-proBNP ≥650 ng/l kann ein kardiales Ansprechen bestimmt werden (28). NT-proBNP ist mit einer Grenze von >332 ng/l ein Maß für die Herzbeteiligung bei Patienten mit AL-Amyloidose, wenn kein Nierenversagen und kein Vorhofflimmern vorliegen (29). Eine Herzbeteiligung geht mit einer für den Patienten spürbaren körperlichen Einschränkung einher (10).

Die Zerstörung der Herzmuskelzellen wird durch die kardialen Troponine (cTn) quantifiziert (30). Selbst geringe Myokardschädigungen können durch das hoch spezifische und sensitive Troponin T (cTnT) und I (cTnI) gemessen werden (30). cTn wird im Plasma oder Serum erhoben (30). Je höher der cTn-Wert, desto größer die kardiale Schädigung und damit der negative Einfluss auf das Überleben (28, 31).

Die Ejektionsfraktion wird mittels Echokardiographie oder Kernspintomographie erhoben (30). Eine geringere Ejektionsfraktion geht mit einem kürzeren Überleben einher (31).

Der Endpunkt kardiales Ansprechen ist klinisch relevant und ist unterstützend zur Ableitung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität heranzuziehen.

Validität

Eine Progression im Sinne einer Erhöhung des NT-ProBNP um 30 % und <300 ng/l oder einer Steigerung des cTn um ≥33 % oder einer Senkung der Ejektionsfraktion um ≥10 % wurde im Jahr 2012 von Palladini et al. im Rahmen einer internationalen Studie als Kriterien für die kardiale Progression validiert (28). Die Kriterien wurden anschließend in die Konsensus-Richtlinie zur Durchführung klinischer Studien in der AL-Amyloidose aufgenommen, die von internationalen Experten aufgesetzt und anerkannt ist (26). Die Erhebung der kardialen Progression erfolgt durch ein unabhängiges, verblindetes Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC), um eine objektive Bewertung zu garantieren. Somit handelt es sich im Sinne der Erhebung um einen validen Endpunkt.

Erreichen des renalen Ansprechens

Operationalisierung

Der Endpunkt *Erreichen des renalen Ansprechens* ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Bewertung, bei der ein Studienteilnehmer die Kriterien für ein renales Ansprechen erfüllt hat. Die Bewertung des renalen Ansprechens erfolgt durch ein verblindetes IRC. Ein renales Ansprechen ist wie folgt definiert (32):

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

Patientenrelevanz

Eine Nierenbeteiligung liegt nach Konsensus-Kriterien bei einer Proteinausscheidung im Urin, überwiegend Albumin, >0,5 g/Tag vor und tritt bei ca. 50 % bis 70 % der Patienten auf und ist die zweithäufigste Organbeteiligung bei einer AL-Amyloidose (7, 29, 30). Die Nierenmanifestation verursacht häufig eine Proteinurie bis hin zum nephrotischen Syndrom und eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate (12). Klinisch äußert sich das nephrotische Syndrom in schaumigem Urin, Appetitlosigkeit, einem allgemeinen Krankheitsgefühl, geschwollenen Augenlidern und in Gewebeschwellungen sowie Bauchschmerzen. Wenn die amyloidogene Niere nicht oder unzureichend behandelt wird, schreitet die Nierenfunktionsstörung bei den meisten Patienten zu einer terminalen Niereninsuffizienz und damit zu einer Dialysepflicht fort (12). Für Patienten mit primärer Nierenbeteiligung ist die Verlängerung der Zeit bis zur dialysepflichtigen Niereninsuffizienz das wichtigste Behandlungsergebnis (30). Eine Dialyse ist eine zeitaufwendige, den Patienten in seinem Alltag deutlich einschränkende Behandlung, die mit einer eingeschränkten Lebensqualität einhergeht (33). Das renale Ansprechen ist ein anerkannter Verlaufsparameter für die Therapie (8, 29) und somit klinisch relevant. Zudem ist es mit der Verzögerung der Dialysepflicht assoziiert.

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

Validität

Die in der Studie ANDROMEDA verwendeten Kriterien zur Definition eines renalen Ansprechens wurden im Jahr 2014 von Palladini et al. entwickelt und validiert (32). Sie stellen eine Überarbeitung der zuvor verbreiteten Konsensus-Kriterien von 2005 (34) bzw. 2012 (26) dar. Diese waren zum Zeitpunkt ihrer Veröffentlichung noch nicht umfassend validiert worden, entsprachen aber der damals aktuellen Expertenmeinung (26). Die Erhebung des *renalen Ansprechens* erfolgt durch ein unabhängiges, verblindetes Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC), um eine objektive Bewertung zu garantieren. Somit handelt es sich im Sinne der Erhebung um einen validen Endpunkt. Die Daten aus der retrospektiven Studie von Palladini et al. (32) stützen die Verwendung des renalen Ansprechens mit den Kriterien: „*Abnahme um ≥30 % der Proteinurie oder Rückgang der Proteinurie unter 0,5 g/24 Stunden in Abwesenheit einer renalen Progression"* und bestätigen die Assoziation mit der Zeit bis zur dialysepflichtigen Niereninsuffizienz.

Erreichen der renalen Progression

Operationalisierung

Der Endpunkt *Erreichen der renalen Progression* ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Eintretens der renalen Progression. Die Feststellung der renalen Progression erfolgt durch ein verblindetes IRC. Eine renale Progression ist wie folgt definiert (32):

- Abnahme um ≥25 % der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR).

Patientenrelevanz

Eine Nierenbeteiligung liegt nach Konsensus-Kriterien bei einer Proteinausscheidung im Urin, überwiegend Albumin, >0,5 g/Tag vor und tritt bei ca. 50 % bis 70 % der Patienten auf und ist die zweithäufigste Organbeteiligung bei einer AL-Amyloidose (7, 29, 30). Die Nierenmanifestation verursacht häufig eine Proteinurie bis hin zum nephrotischen Syndrom und eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate (12). Klinisch äußert sich das nephrotische Syndrom in schaumigem Urin, Appetitlosigkeit, einem allgemeinen Krankheitsgefühl, geschwollenen Augenlidern und in Gewebeschwellungen sowie Bauchschmerzen. Wenn die AL-Amyloidose nicht oder unzureichend behandelt wird, schreitet die Nierenfunktionsstörung in der Regel zu einer terminalen Niereninsuffizienz und damit zu einer Dialysepflicht fort (12). Für Patienten mit primärer Nierenbeteiligung ist die Verlängerung der Zeit bis zur Dialysepflichtigkeit, das wichtigste Behandlungsergebnis (30). Eine Dialyse ist eine zeitaufwendige, den Patienten in seinem Alltag deutlich einschränkende Behandlung. Die renale Progression ist ein anerkannter Verlaufsparameter (9, 29) und somit klinisch relevant.

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

Validität

Das in der Studie ANDROMEDA verwendete Kriterium „*≥25 % Verminderung des eGFR*“ wurde bereits in den Konsensus-Papieren von 2005 (34) und 2012 (26) zur Bestimmung einer renalen Progression empfohlen und entspricht damit der etablieren Expertenmeinung zur Bestimmung des renalen Ansprechens in klinischen Studien. Palladini et al. validierten das Kriterium, das auch in der Studie ANDROMEDA herangezogen wird, im Jahr 2014 anhand einer Studie (32). Die Daten aus der retrospektiven Studie von Palladini et al. (32) stützen das Kriterium: „*Abnahme um ≥30 % der Proteinurie oder Rückgang der Proteinurie unter 0,5 g/24 Stunden in Abwesenheit einer renalen Progression"* und bestätigen die Assoziation mit der Zeit bis zur dialysepflichtigen Niereninsuffizienz.

Die Erhebung der renalen Progression erfolgt durch ein unabhängiges, verblindetes IRC, um eine objektive Bewertung zu garantieren. Somit handelt es sich im Sinne der Erhebung um einen validen Endpunkt.

Erreichen des hepatischen Ansprechens

Operationalisierung

Der Endpunkt *Erreichen des hepatischen Ansprechens* ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Bewertung, bei der ein Studienteilnehmer die Kriterien für ein hepatisches Ansprechen erfüllt hat. Die Bewertung des hepatischen Ansprechens erfolgt durch ein verblindetes IRC. Ein hepatisches Ansprechen ist wie folgt definiert (26):

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

Patientenrelevanz

Die Leber ist in ca. 20 % der Fälle von den Amyloidablagerungen betroffen (7). Eine Leberbeteiligung ist nach Konsensus-Kriterien definiert bei einem um 1,5-fachen über dem Normbereich erhöhten Wert der alkalischen Phosphatase oder einer Spanne der Leber von mindestens 15 cm in Abwesenheit einer Herzinsuffizienz (29). Es besteht eine große Varianz der Befunde und Symptome, die von einer Lebervergrößerung, bis zu schweren Einschränkungen der Organfunktion mit Leberversagen und selten spontaner Leber-Ruptur reichen. Daten von unbehandelten AL-Amyloidose-Patienten ohne Herzbeteiligung zeigen, dass eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase ein Prognosefaktor für das Überleben ist (32).

Validität

Die Verwendung der Höhe der alkalischen Phosphatase zur Bewertung eines hepatischen Ansprechens wurde erstmals 2005 im Konsensus Papier von Gertz et al. (34) definiert und entspricht der aktuellen Expertenmeinung (30). Ihre Erhebung wird in klinischen Studien zur AL-Amyloidose empfohlen (26). Sie stellt demnach ein valides Kriterium zur Bewertung des hepatischen Ansprechens dar. Muchtar et al. stellen darüber hinaus fest, dass das hepatische Ansprechen nach 12 Monaten bei Patienten mit neu diagnostizierter Amyloidose mit einem längeren Gesamtüberleben verbunden ist und als prognostischer Wert klinische Implikationen haben kann (35).

Erreichen der hepatischen Progression

Operationalisierung

Der Endpunkt *Erreichen der hepatischen Progression* ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Eintretens der hepatischen Progression. Die Feststellung der hepatischen Progression erfolgt durch ein verblindetes IRC. Eine hepatische Progression ist wie folgt definiert (26):

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

Patientenrelevanz

Die Leber ist in ca. 20 % der Fälle von den Amyloidablagerungen betroffen (7). Es besteht eine große Varianz der Befunde und Symptome, die von einer Lebervergrößerung, bis zu schweren Einschränkungen der Organfunktion mit Leberversagen und selten spontaner Leber-Ruptur reichen. Daten von unbehandelten AL-Amyloidose-Patienten ohne Herzbeteiligung zeigen, dass eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase ein Prognosefaktor für das Überleben ist (13).

Validität

Das angewendete Kriterium zur Bewertung einer hepatischen Progression wurde erstmals 2005 im Konsensus Papier von Gertz et al. (34) definiert und entspricht der aktuellen Expertenmeinung (30). Die Erhebung wird im Rahmen klinischer Studien zur AL-Amyloidose empfohlen (26). Es stellt demnach ein valides Kriterium zur Bewertung der hepatischen Progression dar.

4.2.5.2.2.2.3 EQ-5D VAS Gesundheitszustand

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

Die erste Komponente, ein deskriptiver Teil, setzt sich aus fünf Dimensionen mit je drei oder fünf Antwortmöglichkeiten (EuroQoL 5 Dimensions 3 or 5 Levels; EQ-5D-3L oder EQ-5D-5L) zu verschiedenen Aspekten zur Beurteilung der Lebensqualität zusammen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerz, Angst). Die Antworten werden anhand standardisierter Berechnungsvorgaben in einen Indexwert umgerechnet. Die zweite Komponente bildet die visuelle Analogskala im Standardlayout einer vertikalen Skala. Auf dieser 20 cm langen Skala haben die Befragten die Möglichkeit, ihren aktuellen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) selbst einzuschätzen. Es liegen für den EQ-5D in zahlreichen Indikationen und Bevölkerungsgruppen (nach Geschlecht, Alter und Nationalität) Normwerte vor, die eine objektive Interpretation der Ergebnisse gewährleisten (36), unter anderem für Deutschland (37).

Operationalisierung

In der Studie ANDROMEDA wird die Änderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments EQ-5D-5L und damit auch der EQ-5D VAS durch den Studienteilnehmer sind (jeweils bis zu 4 Tage vor jeglicher Studienmedikation und vor allen anderen Prozeduren):

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

In diesem Dossier werden die Veränderungen in der *EQ-5D VAS* im zeitlichen Verlauf sowie durch Responderanalysen dargestellt. Responderanalysen weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (38). Dies ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 7.0 (4), demzufolge bei Vorliegen von sowohl Responderanalysen als auch stetigen Daten die Responderanalysen herangezogen werden.

Die Auswertungen der Responderanalysen werden gemäß den Vorgaben der Modulvorlage und damit der VerfO (18) durchgeführt, die denjenigen im IQWiG Methodenpapier 7.0 (4) entsprechen. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird als Responsekriterium für die Responderanalysen 15 % der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments (hier: Schwellenwert ≥15 Punkte) verwendet. Es wird die Veränderung in Form einer Verbesserung bzw. Verschlechterung sowie in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in der EQ-5D VAS um den Schwellenwert ≥15 Punkte berichtet. Die Veränderung wird als erstmalig auftretende Veränderung präsentiert.

Patientenrelevanz

Patienten mit einer AL-Amyloidose leiden unter einem schweren Krankheitsbild mit vielfältiger Symptomatik, welche den allgemeinen Gesundheitszustand sowie die Gesundheitsbezogene Lebensqualität stark beeinträchtigten. Die Organsymptomatik, welche sich bis zu einem Organausfall entwickeln kann, sind für Patienten besonders belastend. Es herrscht, wie dem Wortprotokoll der mündlichen Anhörung des Nutzenbewertungsverfahrens 2021-08-01-D-715 (5) zu entnehmen, Konsens unter den klinischen Experten darüber, dass das Hauptziel der Therapie die Verbesserung des insgesamt schlechten Allgemeinzustands und der Organsymptomatik ist. Somit sind die patientenberichtete Zeit bis zur Verbesserung ebenso wie die Zeit bis zur Verschlechterung patientenrelevante Zielgrößen.

Mit der *EQ-5D VAS* gibt der Patient selbst Auskunft über seinen Gesundheitszustand. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV (22) ist der Nutzen eines Arzneimittels gegeben, wenn patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden können. 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 (39) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt.

Validität

Das Erhebungsinstrument EQ-5D ist ein verlässliches Messinstrument und ist als valides generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands weitverbreitet (40). Der G-BA hat das Instrument auch mit beiden Komponenten bereits anerkannt (41). Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes Instrument, einfach in der Handhabung und für verschiedene Länder und unterschiedliche Patientengruppen validiert (42). Da in dieser Nutzenbewertung ausschließlich die EQ-5D VAS ausgewertet wird, beschränkt sich die Darstellung der Validität darauf.

Die EQ-5D VAS wurde von König et al. (43) in einer Studie mit 152 Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen validiert. Dabei erhalten die Patienten die generischen Erhebungsinstrumente EQ-5D und SF-36 sowie einen krankheitsspezifischen Fragebogen (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ). Untersucht wurden die Konstruktvalidität, die Kriteriumsvalidität, die Test/Retest-Reliabilität sowie die Responsivität. Durch die Validierungsstudie von König et al. (43) kann das Erhebungsinstrument EQ-5D VAS

als validiert angesehen werden. Dieses wird durch Validierungsstudien in anderen Indikationen bestätigt (Rheumatoide Arthritis (44), Ösophaguskarzinom (45)). Eine Validierungsstudie mit Patienten mit AL-Amyloidose ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung weder für das Erhebungsinstrument EQ-5D-5L noch für die EQ-5D VAS bekannt. Als generisches Instrument ist die EQ-5D VAS vom G-BA in den Tragenden Gründen von zahlreichen anderen hämatologischen Erkrankungen (z. B. Daratumumab beim Multiplen Myelom (46)) und auch bei anderen Formen der Amyloidose (z. B. Tafamidis (47), Patisiran (48)) bei der Ableitung des Zusatznutzens herangezogen worden.

4.2.5.2.2.2.4 EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

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

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

Die *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen* werden der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Das Single-Item Finanzielle Schwierigkeiten ist im Kontext der frühen Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher nicht dargestellt (49).

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

Zusätzlich bilden zwei Fragen die Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand, die zusammen mit den *EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen* der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet werden.

Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Das Instrument enthält 28 Elemente mit einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht", „Wenig", „Mäßig" und „Sehr" (1 bis 4 Punkte). Zwei zusätzliche Elemente verwenden 7 Antwortoptionen: 1=Sehr schlecht, bis 7=Ausgezeichnet (1 bis 7 Punkte). Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Punktzahl bedeutet einen höheren (besseren) Allgemeinen Gesundheitszustand, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptomniveau (50).

Operationalisierung

In der Studie ANDROMEDA wird die Änderung in den Symptomskalen unter der Therapie operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer sind (jeweils bis zu 4 Tage vor jeglicher Studienmedikation und vor allen anderen Prozeduren):

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

In diesem Dossier werden die Veränderungen in den *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen* im zeitlichen Verlauf sowie durch Responderanalysen dargestellt. Responderanalysen weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (38). Dies ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 7.0 (4), demzufolge bei Vorliegen von sowohl Responderanalysen als auch stetigen Daten die Responderanalysen herangezogen werden.

Die Auswertungen der Responderanalysen werden gemäß den *Antworten auf häufig gestellte Fragen pharmazeutischer Unternehmer – Dossiererstellung* zur Darstellung der klinischen Relevanzschwellen im Dossier für die Erhebungsinstrumente der EORTC durchgeführt (51). Demnach wird für die Beurteilung der klinischen Relevanz als Responsekriterium für die Responderanalysen die minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) in Höhe von 10 Punkten verwendet. Es wird die Veränderung in Form einer Verbesserung bzw. Verschlechterung sowie in Form der Zeit bis zu einer

Verschlechterung in den *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen* um eine MCID ≥10 Punkte berichtet. Die Veränderung wird als erstmalig auftretende Veränderung präsentiert.

Patientenrelevanz

Patienten mit einer AL-Amyloidose leiden unter einem schweren Krankheitsbild mit vielfältiger Symptomatik, welche den allgemeinen Gesundheitszustand sowie die Gesundheitsbezogene Lebensqualität stark beeinträchtigten. Die Organsymptomatik, welche sich bis zu einem Organausfall entwickeln kann, sind für Patienten besonders belastend. Es herrscht, wie dem Wortprotokoll der mündlichen Anhörung des Nutzenbewertungsverfahrens 2021-08-01-D-715 (5) zu entnehmen, Konsens unter den klinischen Experten darüber, dass das Hauptziel der Therapie die Verbesserung des insgesamt schlechten Allgemeinzustands und der Organsymptomatik ist. Somit sind die patientenberichtete Zeit bis zur Verbesserung ebenso wie die Zeit bis zur Verschlechterung patientenrelevante Zielgrößen.

Symptomatik per se gilt gemäß der Verfahrensordnung des G-BA (18) als patientenrelevant. Die mittels des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhobene Symptomatik wird vom G-BA in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren in der Onkologie (z. B. Abemaciclib (52)) und in der Hämatologie (z. B. Venetoclax (38)) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt. Die AL-Amyloidose ist eine erworbene seltene hämatologische Erkrankung (53, 54). Daher ist das spezifisch für Krebserkrankungen entwickelte Instrument EORTC QLQ-C30 geeignet zur Messung von Lebensqualität und Symptomen bei der systemischen AL-Amyloidose.

Validität

Eine der ersten Veröffentlichungen zum EORTC QLQ-C30 in Hinblick auf die Validität des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 stammt aus dem Jahr 1993 (55). 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 (56) 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 (57). Durch die Validierungsstudie von Aaronson et al. (55) 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 (58). 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 (59). Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Test/Retest-Reliabilität ebenfalls gegeben ist.

Eine Validierungsstudie des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 mit Patienten mit AL-Amyloidose ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 nicht bekannt. Es liegt jedoch eine Validierung des EORTC QLQ-C30 für das Multiple Myelom vor. Aufgrund des Umstands, dass die AL-Amyloidose eine erworbene seltene hämatologische Erkrankung ist (53, 54), kann davon ausgegangen werden, dass das Instrument EORTC QLQ-C30 auch für die AL-Amyloidose als validiert angesehen werden kann.

4.2.5.2.2.2.5 EORTC QLQ Einzelitems

Ein bei onkologischen Indikationen regelhaft eingesetztes Instrument ist der EORTC QLQ-C30. Die AL-Amyloidose ist eine erworbene seltene hämatologische Erkrankung (53, 54). Daher ist das spezifisch für Krebserkrankungen entwickelte Instrument EORTC QLQ-C30 geeignet zur Messung von Lebensqualität und Symptomen bei der systemischen AL-Amyloidose und kommt, wie vom G-BA in der Beratung 2016 empfohlen, auch in der Studie ANDROMEDA zum Einsatz.

Um krankheitsspezifische Symptome zu erfassen, sieht die EORTC vor, den Kernfragebogen EORTC QLQ-C30 um ein krankheitsspezifisches Modul zu erweitern. Dabei ist zu beachten, dass das krankheitsspezifische Modul nicht ohne den Kernfragebogen EORTC QLQ-C30 verwendet werden soll, da die Module so konzipiert wurden, dass sie in Verbindung mit dem Kernfragebogen verwendet werden, da die inhaltliche Validität auf der Kombination basiert. Zudem deckt der Kernfragebogen wichtige allgemeine für onkologische Erkrankungen spezifische Symptome und Nebenwirkungen ab, die bei alleiniger Verwendung des krankheitsspezifischen Moduls übersehen werden könnten (60). Sollen über die im Kernfragebogen und krankheitsspezifischen Modul abgebildeten Symptome und Nebenwirkungen hinausgehend zusätzliche spezifische Symptome und Nebenwirkungen erfasst werden, empfiehlt die EORTC die Hinzunahme von Items aus der EORTC Item-Bibliothek, um fehlende Symptome abzudecken (61). Dieser Empfehlung wurde in der Studie ANDROMEDA gefolgt und die zusätzlichen Items aus der EORTC Item-Bibliothek direkt zu dem Kernfragebogen hinzugefügt.

Die Auswahl der zusätzlichen Items erfolgte basierend auf der Publikation von Lin et al. (62). In dieser Publikation werden basierend auf Interviews mit Patienten mit AL-Amyloidose, die durch Literaturrecherchen sowie mit einer Durchsicht von Patientenblogs und Arztinterviews ergänzt wurden, die für Patienten mit der Krankheit einhergehenden wichtigen Symptome identifiziert. Die am häufigsten von AL-Amyloidose-Patienten genannten Symptome sind in der nachfolgenden Tabelle 4-3 in Abhängigkeit von der Datenquelle dargestellt (62).

Tabelle 4-3: Am häufigsten von AL-Amyloidose-Patienten genannte Symptome in Abhängigkeit von der Datenquelle nach Lin et al.

Blogeinträge (N=9), Literaturrecherche	**Patienteninterviews (N=10)**	**Arztinterviews (N=3)**
Ödeme (n=6)	Ödeme im Unterkörper (Schwellung der Knöchel und Füße) (n=10), Ödeme im Oberkörper (Völlegefühl, aufgeblähter Bauch, geschwollene Arme oder Finger) (n=8)	Ödeme
Schwindelgefühl	Schwindelgefühl (n=8)	
Flüssigkeitsretention		
Fatigue (n=4)	Fatigue (n=10)	Fatigue
Ohnmacht		
Unregelmäßiger Herzschlag		
Kurzatmigkeit (n=4)	Kurzatmigkeit (n=9)	Kurzatmigkeit
Purpura um die Augen	Purpura (n=1)	
Schwäche (n=3)	Schwäche (n=10)	Schwäche
Schlafstörungen (n=3)	Schlafstörungen (n=4)	
Vergrößerung der Zunge	Anschwellen der Zunge (n=2)	
Schwierigkeiten beim Schlucken	Schwierigkeiten beim Schlucken (n=2)	
Diarrhö	Diarrhö (n=5)	
Obstipation	Obstipation (n=4)	
Gewichtsverlust	Gewichtsverlust (vor Diagnose) (n=2)	
Verminderung des Appetits (n=3)	Verminderung oder Verlust des Appetits (n=6)	
Schnelles Völlegefühl		
Taubheitsgefühl/Kribbeln	Taubheitsgefühl/Kribbeln (n=9)	
Schmerz		
Hautveränderungen	Hautquetschungen, Hautblutungen (vor Diagnose) (n=1)	
	Häufiger Harndrang (n=2)	
	Dysgeusie (n=6)	

Abkürzungen: n: Anzahl Nennungen; N: Stichprobengröße.
Grau markierte Zellen: Symptome, die sowohl in den Blogeinträgen als auch in den Patienteninterviews genannt werden, und die von mindestens 30 % der interviewten Patienten als belastend angesehen werden
Quelle: (62)

Anhand der Tabelle 4-3 lässt sich eine gute Übereinstimmung der von den interviewten Patienten genannten und der im Blog identifizierten belastenden Symptome erkennen. Dabei werden die von den Patienten am häufigsten genannten Symptome auch von den Experten gesehen. Werden nun diejenigen Symptome herausgegriffen, die sowohl in den Blogeinträgen

als auch in den Patienteninterviews genannt werden, und die von mindestens 30 % der interviewten Patienten als belastend angesehen werden, kristallisieren sich 11 Symptome heraus (siehe Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Liste mit Kernsymptomen bei AL-Amyloidose-Patienten nach Lin et al.

Kernsymptome nach Lin et al. (62)	Item im EORTC QLQ-C30 bzw. aus der Item-Bibliothek
Ödeme im Unterkörper (Schwellung der Knöchel und Füße)	***Item Schwellung der Beine oder Knöchel (aus der Item-Bibliothek) (aus dem EORTC QLQ-PR25)***
Ödeme im Oberkörper (Völlegefühl, aufgeblähter Bauch, geschwollene Arme oder Finger)	***Item Völlegefühl im Bauch/Magen (aus der Item-Bibliothek) (aus dem EORTC QLQ-OV28)***
Schwindelgefühl	Nicht von anderen Ursachen abgrenzbar (daher gemäß dem Protokoll-Amendment 1 der Studie ANDROMEDA kein AL-Amyloidose-spezifisches Symptom)
Fatigue	Item Fatigue (aus dem EORTC QLQ-C30)
Kurzatmigkeit	Item Dyspnoe (aus dem EORTC QLQ-C30)
Schwäche	Items zur Funktionsfähigkeit (aus dem EORTC QLQ-C30)
Schlafstörungen	Item Insomnie (aus dem EORTC QLQ-C30)
Diarrhö	Item Diarrhö (aus dem EORTC QLQ-C30)
Obstipation	Item Obstipation (aus dem EORTC QLQ-C30)
Verminderung oder Verlust des Appetits	Item Appetitlosigkeit (aus dem EORTC QLQ-C30)
Taubheitsgefühl/Kribbeln	***Item Kribbeln an Händen und Füßen (aus der Item-Bibliothek) (aus dem EORTC QLQ-MY20)***
Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; bzw.: Beziehungsweise; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-PR25: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate Cancer Module 25; EORTC QLQ-OV28: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer Module 28; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20. Quelle: Eigene Darstellung nach (62, 63)	

Den 11 Kernsymptomen gegenübergestellt sind die in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 abgebildeten Symptome. Durch den Kernfragebogen EORTC QLQ-C30 werden nicht abgedeckt die Symptome Taubheitsgefühl/Kribbeln, Ödeme im Unterkörper (Schwellung der Knöchel und Füße), Ödeme im Oberkörper (Völlegefühl, aufgeblähter Bauch, geschwollene Arme oder Finger) und Schwindelgefühl.

Die in den 70 EORTC-Erhebungsinstrumenten enthaltenen mehr als 1.000 Einzelitems stehen in einer Item-Bibliothek zur Verfügung (64). Aus dieser Item-Bibliothek wurden die drei für die AL-Amyloidose patientenrelevanten Items *Kribbeln an Händen und Füßen, Völlegefühl im Bauch/Magen* und *Schwellung der Beine oder Knöchel* zur Abdeckung entnommen und zeitgleich mit dem Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 eingesetzt werden.

Zur Abdeckung des Symptoms Taubheitsgefühl/Kribbeln wird das Einzelitem *Kribbeln an Händen und Füßen* (aus dem EORTC QLQ-MY20) aus der Item-Bibliothek dem Kernfragebogen hinzugefügt. Für das Symptom Ödeme im Unterkörper (Schwellung der Knöchel und Füße) wird das Einzelitem *Schwellung der Beine oder Knöchel* (aus dem EORTC QLQ-PR25) aus der Item-Bibliothek hinzugefügt. Das Symptom Ödeme im Oberkörper (Völlegefühl, aufgeblähter Bauch, geschwollene Arme oder Finger) wird durch das Einzelitem Völlegefühl im Bauch/Magen (aus dem EORTC QLQ-OV28) aus der Item-Bibliothek abgedeckt. Die im ursprünglichen Protokoll (65) beschriebene Aufnahme eines Einzelitems zur Abdeckung des Symptoms Schwindelgefühl aus der Item-Bibliothek wurde mit dem Amendment 1 des Protokolls (63) entfernt, da es sich bei dem Symptom „Schwindel" um ein unspezifisches Symptom handelt, das nicht auf die Amyloidose zurückzuführen ist (63).

Somit verbleiben die folgenden drei Einzelitems, die zeitgleich mit dem EORTC QLQ-C30 abgefragt werden:

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

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

Operationalisierung

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

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

In diesem Dossier werden die Veränderungen in den *EORTC QLQ – Einzelitems* im zeitlichen Verlauf sowie durch Responderanalysen dargestellt. Responderanalysen weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (38). Dies ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 7.0 (4), demzufolge bei Vorliegen von sowohl Responderanalysen als auch stetigen Daten die Responderanalysen herangezogen werden.

Die Auswertungen der Responderanalysen werden gemäß den *Antworten auf häufig gestellte Fragen pharmazeutischer Unternehmer – Dossiererstellung* zur Darstellung der klinischen Relevanzschwellen im Dossier für die Erhebungsinstrumente der EORTC durchgeführt (51). Demnach wird für die Beurteilung der klinischen Relevanz als Responsekriterium für die Responderanalysen die MCID in Höhe von 10 Punkten verwendet. Es wird die Veränderung in Form einer Verbesserung bzw. Verschlechterung sowie in Form der Zeit bis zu einer Verschlechterung in den *EORTC QLQ – Einzelitems* um eine MCID ≥10 Punkte berichtet. Die Veränderung wird als erstmalig auftretende Veränderung präsentiert.

Patientenrelevanz

Für die AL-Amyloidose existiert kein spezifisches Erhebungsinstrument für patientenberichtete Endpunkte, das in dieser Indikation validiert ist und das die für die Patienten relevanten Symptome und Funktionsfähigkeit abfragt. Daher wird neben den generischen Erhebungsinstrumenten EQ-5D und SF-36v2 auch das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Aber auch hiermit werden nicht alle für die Erkrankung wesentlichen Symptome erfasst. Die Hinzunahme der genannten drei zusätzlichen Einzelitems erfolgte vor dem Hintergrund, dass die durch den EORTC QLQ-C30 erfassten Symptome die von Patienten mit AL-Amyloidose berichteten Symptome wie Schwellung der Beine oder Knöchel, Kribbeln an Händen und Füßen sowie Völlegefühl nicht vollständig erfassen. Durch die Hinzunahme der drei Einzelitems werden somit die für Patienten mit AL-Amyloidose relevanten Symptome berücksichtigt. Symptomatik per se gilt gemäß der Verfahrensordnung des G-BA (18) als patientenrelevant.

Validität

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

Der EORTC QLQ-MY20 wurde zur Erhebung von Symptomen und Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Multiplem Myelom entwickelt (66). In einer Studie mit 240 Patienten mit Multiplem Myelom wurde die Validität und Reliabilität untersucht (67). Durch die Ergebnisse zeigt sich, dass das Erhebungsinstrument als EORTC QLQ-MY20 als validiert angesehen werden kann.

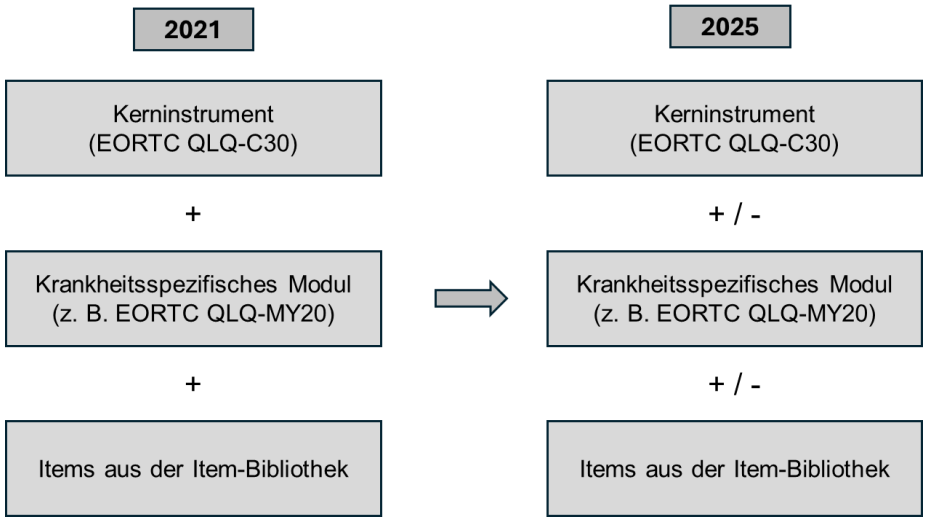
Der EORTC QLQ-OV28 wurde zur Erhebung von Symptomen und Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Patientinnen mit Ovarialkarzinom entwickelt (68). Das Instrument wurde im Rahmen einer prospektiven Studie bei 368 Ovarialkarzinompatientinnen

in Hinblick auf die Validierung und Reliabilität überprüft (69). Die Ergebnisse bestätigen die Validität und Reliabilität des Erhebungsinstruments.

Der EORTC QLQ-PR25 wurde zur Erhebung von Symptomen und Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Prostatakarzinom entwickelt. Im Rahmen einer Validierungsstudie mit 642 Prostatakarzinompatienten wurden die psychometrischen Eigenschaften und die klinische Validität belegt (70).

Die drei Erhebungsinstrumente EORTC QLQ-MY20, EORTC QLQ-OV28 und EORTC QLQ-PR25 werden nicht als Ganzes eingesetzt. Vielmehr befinden sich mehr als 1.000 Einzelitems aus den über 70 EORTC-Erhebungsinstrumenten in einer Item-Bibliothek (64), aus der dann die drei für die AL-Amyloidose patientenrelevanten Items *Kribbeln an Händen und Füßen* (aus dem EORTC QLQ-MY20), *Völlegefühl im Bauch/Magen* (aus dem EORTC QLQ-OV28) und *Schwellung der Beine oder Knöchel* (aus dem EORTC QLQ-PR25) entnommen und zeitgleich mit dem Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 eingesetzt werden.

Bisher bedurfte es für die Akzeptanz von Einzelitems neben der Verwendung des EORTC QLQ-C30 immer auch der Verwendung eines krankheitsspezifischen EORTC-Instruments (71). Diese Strategie wurde dahingehend erneuert, dass das Kerninstrument EORTC QLQ-C30 nun sowohl mit einem krankheitsspezifischen Instrument und Items aus der Item-Bibliothek zusammen verwendet werden kann als auch nur mit einem krankheitsspezifischen Instrument oder nur mit Items aus der Item-Bibliothek (64) (siehe Abbildung 4-1).



Die Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
Quelle: Eigene Darstellung nach (64, 71)

Abbildung 4-1: Hinzunahme von Einzelitems gemäß der Strategie der EORTC 2021 gegenüber 2025

Die Hinzunahme eines krankheitsspezifischen Instruments ist somit optional. Auf diese Weise wird für Erkrankungen, für die kein krankheitsspezifisches Instrument verfügbar ist, dennoch eine gute Abdeckung der patientenrelevanten Items durch Hinzunahme von Items aus der Item-Bibliothek möglich.

Die Auswahl der Einzelitems erfolgt begründet und die Neuausrichtung der Strategie der EORTC erlaubt es, die Einzelitems für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.2.5.2.2.3.1 EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

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

Operationalisierung

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

Patientenrelevanz

Patienten mit einer AL-Amyloidose leiden unter einem schweren Krankheitsbild mit vielfältiger Symptomatik, welche den allgemeinen Gesundheitszustand sowie die Gesundheitsbezogene Lebensqualität stark beeinträchtigten. Die Organsymptomatik, welche sich bis zu einem Organausfall entwickeln kann, sind für Patienten besonders belastend. Es herrscht, wie dem Wortprotokoll der mündlichen Anhörung des Nutzenbewertungsverfahrens 2021-08-01-D-715 (5) zu entnehmen, Konsens unter den klinischen Experten darüber, dass das Hauptziel der Therapie die Verbesserung des insgesamt schlechten Allgemeinzustands und der Organsymptomatik ist. Somit ist die patientenberichtete Zeit bis zur Verbesserung ebenso wie die Zeit bis zur Verschlechterung patientenrelevante Zielgrößen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV (22) 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 (52)) und in der Hämatologie (z. B. Venetoclax (38)) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt worden. Die AL-Amyloidose ist eine erworbene seltene hämatologische Erkrankung (53, 54). Daher ist das spezifisch für Krebserkrankungen entwickelte Instrument EORTC QLQ-C30 geeignet zur Messung von Lebensqualität und Symptomen bei der systemischen AL-Amyloidose.

Validität

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

4.2.5.2.2.3.2 SF-36v2 Summenskalen MCS und PCS

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

Operationalisierung

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

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

In diesem Dossier werden die Veränderungen der Summenskalen MCS und PCS des *SF-36v2* im zeitlichen Verlauf sowie durch Responderanalysen dargestellt. Responderanalysen weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (38). Dies ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 7.0 (4), demzufolge bei Vorliegen von sowohl Responderanalysen als auch stetigen Daten die Responderanalysen herangezogen werden.

Die Auswertungen der Responderanalysen werden gemäß den Vorgaben der Modulvorlage und damit der VerfO (18) durchgeführt, die denjenigen im IQWiG Methodenpapier 7.0 (4) entsprechen. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird als Responsekriterium für die Responderanalysen 15 % der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments (hier: MCS: Schwellenwert ≥9,6 Punkte, PCS: Schwellenwert ≥9,4 Punkte) verwendet. Es wird die

Veränderung in Form einer Verbesserung bzw. Verschlechterung sowie in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den SF-36v2 Summenskalen MCS und PCS um den Schwellenwert von 9,6 bzw. 9,4 Punkten berichtet. Die Veränderung wird als erstmalig auftretende Veränderung präsentiert.

Patientenrelevanz

Patienten mit einer AL-Amyloidose leiden unter einem schweren Krankheitsbild mit vielfältiger Symptomatik, welche den allgemeinen Gesundheitszustand sowie die Gesundheitsbezogene Lebensqualität stark beeinträchtigten. Die Organsymptomatik, welche sich bis zu einem Organausfall entwickeln kann, sind für Patienten besonders belastend. Es herrscht, wie dem Wortprotokoll der mündlichen Anhörung des Nutzenbewertungsverfahrens 2021-08-01-D-715 (5) zu entnehmen, Konsens unter den klinischen Experten darüber, dass das Hauptziel der Therapie die Verbesserung des insgesamt schlechten Allgemeinzustands und der Organsymptomatik ist. Somit ist die patientenberichtete Zeit bis zur Verbesserung ebenso wie die Zeit bis zur Verschlechterung patientenrelevante Zielgrößen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV (22) patientenrelevant. Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die *SF-36v2 Summenskalen MCS und PCS* herangezogen. Diese sind in diesem Kontext vom G-BA in verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren (z. B. Volanesorsen (72)) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt worden.

Validität

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

Entwickelt wurde der ursprüngliche Fragebogen SF-36v1 Anfang der 1990er Jahre (73-75). Validiert wurde das Erhebungsinstrument von Brazier et al. in einer Studie mit 1980 Patienten, die in einer allgemeinmedizinischen Praxis in Behandlung wegen verschiedener Erkrankungen waren (76). Untersucht wurden die Validität, die interne Konsistenz und die Test/Retest-Reliabilität. Durch die Validierungsstudie von Brazier et al (76) kann das Erhebungsinstrument SF-36 als validiert angesehen werden. Durch zahlreiche Übersetzungen war eine Weiterentwicklung zum SF-36v2 erforderlich, die ebenfalls validiert ist (77).

4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit

Operationalisierung

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

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

Des Weiteren werden verschiedene im Statistischen Analyseplan präspezifizierte *UE von besonderem Interesse* differenziert nach den genannten Schweregraden berichtet. Aus den in Abschnitt 4.3 erhaltenen Ergebnissen werden in Abschnitt 4.4.2 alle signifikanten Ergebnisse betrachtet.

Patientenrelevanz

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

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

Daher ist eine Verringerung von Nebenwirkungen entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (22).

Validität

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

eingestuft wird. Im Weiteren wird die Bezeichnung *Unerwünschte Ereignisse* im Sinne dieser Definition von TEAE verwendet.

Alle *Unerwünschten Ereignisse* werden in der dargestellten Studie ANDROMEDA hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) in der Version 4.03 dokumentiert. Die Codierung der unerwünschten Ereignisse erfolgt basierend auf den Freitextfeldern des Erhebungsbogens (Case Report Form, CRF) gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 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 Codierung der *Unerwünschten Ereignisse* entsprechen somit den internationalen Standards und sind validiert.

4.2.5.2.3 Analyse-Populationen

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

- Intention To Treat-Population:
  definiert als die Population aller randomisierten Studienteilnehmer.
- Safety-Population:
  definiert als die Population aller randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Komponente der Studienmedikation erhalten haben (teilweise oder vollständig).

Die Angabe der zugrunde gelegten Analyse-Population ist bei dem jeweiligen Endpunkt angegeben. In der Tabelle 4-5 ist die Größe der jeweiligen Analyse-Population für die Studie ANDROMEDA aufgeführt.

Tabelle 4-5: Analyse-Populationen in der Studie ANDROMEDA

Studienpopulation	**D-VCd**	**VCd**	**Gesamt**
Intention To Treat-Population *(primäre Analyse-Population für die Ableitung des Zusatznutzens für die Wirksamkeitsendpunkte)*	195	193	388
Safety-Population *(primäre Analyse-Population für die Ableitung des Zusatznutzens für die Sicherheitsendpunkte)*	193	188	381
Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.			

4.2.5.2.4 Erläuterung der verwendeten statistischen Methodik

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

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

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

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

Für die Endpunkte ***Erreichen des CHR, Erreichen des Organansprechens und Erreichen der Organprogression*** erfolgt die Quantifizierung des Effektes der Gabe von Daratumumab durch Berechnung des Hazard Ratio mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert mittels eines Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen und stratifiziert nach den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Die Darstellung der Ereigniszeitanalysen erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. Zusätzlich werden die Effektmaße Odds Ratio (OR) (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (RR) (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (RD) (inkl. 95 %-KI und p-Wert) mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren berechnet und tabellarisch dargestellt.

Die Auswertung der ***patientenberichteten Endpunkte*** erfolgt durch Darstellung der Veränderung im zeitlichen Verlauf sowie durch Responderanalysen. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird als Responsekriterium entweder die minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) verwendet (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ Einzelitems) bzw. das Responsekriterium in Höhe von

15 % der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments (EQ-5D VAS, SF-36). Dabei wird in diesem Dossier sowohl die Verbesserung als auch die Verschlechterung um das für das jeweilige Instrument angegebene Responsekriterium betrachtet. Es werden die Effektmaße OR (inkl. 95 %-KI und p-Wert), RR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren berechnet. Für die zeitadjustierten Analysen wird das Hazard Ratio mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert mittels eines Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen und stratifiziert nach den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren berechnet. Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung um einen Wert größer oder gleich des jeweiligen Schwellenwertes wird mittels der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die Darstellung der zeitadjustierten Analyse erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko.
Es wird die Zeit bis zur erstmaligen Veränderung ausgewertet. Auf eine Darstellung der Zeit bis zur bestätigten Veränderung und bis zur bestätigten dauerhaften Veränderung wird verzichtet. Dieses begründet sich wie folgt. Zu dem nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt (2. Datenschnitt, 17.04.2024) beträgt die mediane Beobachtungsdauer, basierend auf der Zeit bis zur letzten Erhebung vor der nachfolgenden Therapie, für die Erhebungsinstrumente im D-VCd-Arm 34,5 Monate, im VCd-Arm hingegen nur 6,2 Monate (siehe Tabelle 4-18). Damit liegen in beiden Armen relevant unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen vor. Daraus resultiert eine unterschiedliche Anzahl an Erhebungen, sodass eine Auswertung der Zeit bis zur bestätigten bzw. der Zeit bis zur dauerhaften Veränderung nicht sinnvoll zu interpretieren ist. Gemäß den *Antworten auf häufig gestellte Fragen pharmazeutischer Unternehmer – Dossiererstellung* zur Auswertung von Responderanalysen als Ereigniszeitanalysen sind in diesen Fällen die Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Veränderung dargestellt werden (51).

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

Es werden alle Analysen für den 2. Datenschnitt präsentiert. Die Analysen für den finalen Datenschnitt werden für das Gesamtüberleben in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 und für die Verträglichkeitsendpunkte in Anhang 4-J präsentiert.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7,5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen

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

Die Tabelle 4-6 zeigt alle durchgeführten Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte für die Studie ANDROMEDA.

Tabelle 4-6: Subgruppen für die Studie ANDROMEDA

Subgruppe	**Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)**	**Endpunkte *Wirksamkeits- und patientenberichtete Endpunkte*[g]**	**Endpunkte *Verträglichkeits-endpunkte***
Geschlecht	• männlich • weiblich	x	x
Alter	• <65 Jahre • ≥65 Jahre	x	x
Abstammung	• weiß • asiatisch • andere	x	x
Gewicht zu Baseline	• ≤65 kg • >65 bis 85 kg • >85 kg	x	x
Kardiales Stadium zu Baseline[a]	• Mayo-Stadium I • Mayo-Stadium II • Mayo-Stadium IIIa/IIIb	x	h)
Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten	• Liste A: ja • Liste B: nein	x	h)
Nierenfunktionsstatus zu Baseline	• CrCl <60 ml/min • CrCl ≥60 ml/min	x	x
Kardiale Beteiligung zu Baseline[b]	• ja • nein	x	x
Renales Stadium zu Baseline[c]	• Stadium I • Stadium II • Stadium III	x	h)
Alkalische Phosphatase zu Baseline[d]	• anomal • normal	x	h)
Erreichen eines Ansprechens bezüglich der dFLC[e]	• ja • nein	x	h)

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Endpunkte *Wirksamkeits- und patientenberichtete Endpunkte*[g]	Endpunkte *Verträglichkeits-endpunkte*
t(11;14) FISH	• anomal • normal	x	h)
Zytogenetisches Risiko[f]	• Hochrisiko • Standardrisiko	x	h)
ECOG-PS zu Baseline	• ECOG-PS 0 • ECOG-PS ≥1	x	h)

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

b: Die Feststellung der kardialen Beteiligung erfolgt nach Mayo.

c: Stadium I: Proteinurie ≤5 g/24 h und eGFR ≥50 ml/min pro 1,73 m^2, Stadium II: entweder Proteinurie >5 g/24 h oder eGFR <50 ml/min pro 1,73 m^2, Stadium III: Proteinurie >5 g/24 h und eGFR <50 ml/min pro 1,73 m^2

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

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

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

g: Die in der Spalte Wirksamkeits- und patientenberichteten Endpunkte mit x markierten Subgruppen sind gemäß dem Statistischen Analyseplan (78) nur für die Endpunkte CHR, MOD-PFS und Gesamtüberleben präspezifiziert, werden jedoch für alle Wirksamkeits- und patientenberichteten Endpunkte durchgeführt und sind in den Johnson & Johnson Zusatzanalysen zu der Studie ANDROMEDA aufgeführt (79).

h: Nur die in der Spalte Verträglichkeitsendpunkte mit x markierten Subgruppen sind gemäß dem Statistischen Analyseplan (78) präspezifiziert und werden in diesem Dossier präsentiert. Die Analysen für die übrigen Subgruppen werden jedoch für die Verträglichkeitsendpunkte ebenfalls durchgeführt und sind in den Johnson & Johnson Zusatzanalysen zu der Studie ANDROMEDA aufgeführt (79).

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CHR: Hämatologisch komplettes Ansprechen (Complete Hematologic Response); CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance) del: Deletion; dFLC: Differenz zwischen den iFLC und den uFLC (difference between involved and uninvolved Free Light Chain); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); FISH: Fluoreszenz In Situ Hybridisierung; g: Gramm; h: Stunde; iFLC: beteiligte freie Leichtketten (involved Free Light Chain); kg: Kilogramm; m^2: Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter; MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival); t: Translokation; uFLC: unbeteiligte freie Leichtketten (uninvolved Free Light Chain); ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal).

4.2.5.5.2 Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen

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

Für die Studie ANDROMEDA werden zahlreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine Übersicht der die im Statistischen Analyseplan für die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte festgelegten Subgruppen ist der Tabelle 4-6 zu entnehmen. In diesem Dossier werden die Analysen für die in der Tabelle 4-6 aufgeführten Subgruppen dargestellt. Die Subgruppenanalysen werden für alle Endpunkte für den 2. Datenschnitt dargestellt.

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

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

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

Für die Endpunkte *Gesamtüberleben, MOD-PFS, Zeit bis zur schweren Organschädigung, Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression, HemPFS, Erreichen des CHR, Erreichen des Organansprechens, Erreichen der Organprogression, die patientenberichteten Endpunkte* und die *Verträglichkeitsendpunkte* wird für die Studie ANDROMEDA der p-Wert des Interaktionsterms mittels eines Cox Proportional Hazard-Modells basierend auf dem Hazard Ratio ermittelt. Das statistische Modell beinhaltet Terme für den Behandlungsarm, die Subgruppenvariable sowie die Interaktion zwischen Behandlungsarm und Subgruppenvariable ohne Stratifizierungsfaktoren. Im Ergebnisteil wird als Interaktions-p-Wert der p-Wert des Interaktionsterms basierend auf einem *type III sums of squares*-Test angegeben.

Für die Beurteilung, ob zwischen den Trennpunkten einer Subgruppe Homogenität herrscht, wird der p-Wert des Interaktionsterms aus dem statistischen Modell herangezogen. Die Interaktions-p-Werte werden dazu für jeden Endpunkt tabellarisch dargestellt. Laut IQWiG-Methodenpapier (4) liegt bei einem p-Wert <0,05 im Interaktionstest ein Beleg für eine Interaktion vor. In einem solchen Fall werden die Ergebnisse separat für die Subgruppenkategorien präsentiert und diskutiert. Anhand der Lage der Effektschätzer wird untersucht, ob eine quantitative oder qualitative Interaktion vorliegt. Sind die betrachteten Effektschätzer gleichgerichtet, so liegt eine quantitative Interaktion vor. Bei einer qualitativen Interaktion sind die Effektschätzer nicht gleichgerichtet.

Für den Fall, dass kein Beleg für eine signifikante Interaktion vorliegt, wird keine nach Subgruppenkategorie getrennte Analyse präsentiert, diese sind jedoch in den von Johnson & Johnson durchgeführten Zusatzanalysen enthalten (79) und in Anhang 4-I dargestellt.

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

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

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen" oder „Multiple Treatment Meta-Analysen" bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

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

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

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

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

Nicht zutreffend.

[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
ANDROMEDA (54767414AMY3001, NCT03201965)	ja	ja	abgeschlossen	**Studiendauer:** Ereignisgesteuert, maximal 5 Jahre nach letzter Randomisierung **Datenschnitte:** 1. Datenschnitt 14.02.2020 2. Datenschnitt 17.04.2024 Finaler Datenschnitt 15.11.2024	Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason vs. Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason
AQUARIUS (54767414AMY2009, NCT05250973)	nein	ja	laufend	**Studiendauer:** Ereignisgesteuert, geschätztes Studienende 31.12.2027	Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason vs. Daratumumab+ verzögert Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason
Abkürzungen: ggf: Gegebenenfalls; vs.: Versus.					

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 Tabelle 4-7 entsprechen dem Stand vom 04.12.2024.

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**
AQUARIUS (54767414AMY2009, NCT05250973)	Keine Vergleichstherapie gemäß Ein- und Ausschlusskriterien vorhanden.

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 4.2.1 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.

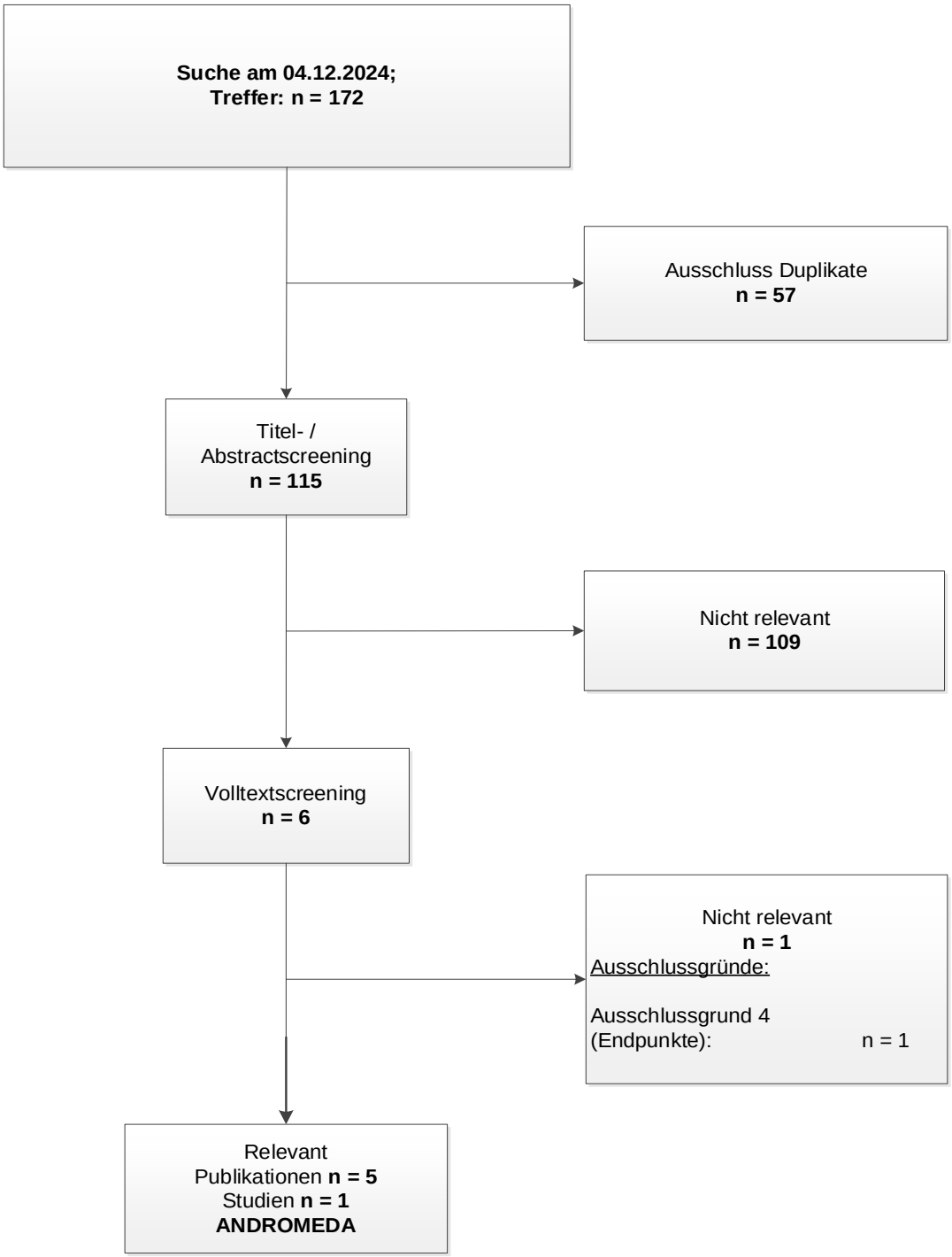


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Angaben in dem Flussdiagramm entsprechen dem Stand vom 04.12.2024.

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 mithilfe der Suchoberfläche Ovid® durchgeführt (Suchzeitpunkt: 04.12.2024). Im ersten Schritt erfolgt eine allgemeine Suche nach RCT zu

Daratumumab in der Indikation AL-Amyloidose, die zum Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von insgesamt 172 Publikationen ergibt. Nach Ausschluss der Duplikate (n=57) werden in einem zweiten Schritt die verbleibenden 115 Publikationen hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung des D-VCd-Regimes selektiert (Abschnitt 4.2.1, Tabelle 4-2).

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract werden 109 Publikationen für die Bewertung des D-VCd-Regimes 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 4.2.1, Tabelle 4-2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entsprechen 5 der im Volltext gesichteten Publikation den vorgegebenen Anforderungen. Eine der im Volltext gesichteten 6 Publikationen wird ausgeschlossen. Die Dokumentation der ausgeschlossenen Publikation erfolgt im Anhang 4-C. Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT gemäß der Fragestellung ergibt somit 5 relevante Publikationen, die sich auf die klinische Studie ANDROMEDA beziehen (Abbildung 4-2).

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 4.2.1 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 Studien-ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeu-tischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literatur-recherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
ANDROMEDA (54767414AMY3001, NCT03201965)	clinicaltrials.gov: NCT03201965 (80), EU-CTR: EudraCT 2016-001737-27 (81) CTIS: 2024-511967-26-00 (82)	ja	ja	abgeschlossen
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 Clinical Trials Register.				

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 Tabelle 4-9 entsprechen dem Stand vom 04.12.2024.

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 4.2.1 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 pharmazeu-tischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literatur-recherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)**
ANDROMEDA (54767414AMY3001, NCT03201965)	Vorgangsnummer 2021-08-01-D-715 Dossier, Modul 4 (83) IQWiG Nutzenbewertung (A21-100) (84) Wortprotokoll (5) Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII (1) Beschlusstext (85) Tragende Gründe zum Beschluss (86) Zusammenfassende Dokumentation (87)	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.				

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.

Die Angaben in der Tabelle 4-10 entsprechend dem Stand vom 04.12.2024.

Zur Bewertung der Kombination D-VCd im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet ergibt die Suche auf der Internetseite des G-BA die erste Nutzenbewertung (Vorgangsnummer 2021-08-01-D-715) als Treffer.

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])	Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikationen und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
ANDROMEDA (54767414AMY3001, NCT03201965)	ja	ja	nein	ja (17)	ja (80-82, 88)	ja (83, 84, 86, 87, 89-93)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss.

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**
ANDROMEDA (54767414AMY3001, NCT03201965)	RCT, offen, zweiarmig, parallel, aktivkontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene Studienteilnehmer mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose	D-VCd: N=195 VCd: N=193	**Screeningphase:** Bis zu 28 Tage vor Zyklus 1 Tag 1 **Behandlungsphase:** Ereignisgesteuert (Behandlung gemäß Protokoll) **Mediane Behandlungsdauer:** *1. Datenschnitt:* D-VCd: 9,63 Monate VCd: 5,32 Monate *2. Datenschnitt:* D-VCd: 21,30 Monate VCd: 5,30 Monate **Mediane Nachbeobachtungsdauer:** *1. Datenschnitt:* Gesamtüberleben (ITT-Population): D-VCd: 11,89 Monate VCd: 11,11 Monate Gesamt: 11,37 Monate PRO-Endpunkt EQ-5D (ITT-Population): D-VCd: 9,23 Monate	**Studienorte (Anzahl der Zentren in Klammern):** Australien (4) Belgien (4) Brasilien (8) China (5) Dänemark (3) Deutschland (7) Frankreich (11) Griechenland (2), Großbritannien (2) Israel (5) Italien (6) Japan (12) Kanada (6) Mexiko (2) Niederlande (5) Polen (3) Schweden (2) Spanien (10) Südkorea (5) Türkei (6) Ungarn (3) USA (29) Entspricht 22 Ländern, 140 Zentren	**Primärer Endpunkt:** • Erreichen des CHR **Sekundäre Endpunkte:** • MOD-PFS • Gesamtüberleben • HemPFS • Erreichen des Organansprechens: Kardiales, renales und hepatisches Ansprechen • Erreichen der Organprogression: Kardiale, renale und hepatische Progression • EQ-5D VAS: Gesundheitszustand • EORTC QLQ-C30: Symptomskalen • EORTC QLQ Einzelitems • EORTC QLQ-C30: Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				VCd: 6,14 Monate Gesamt: 6,44 Monate PRO-Endpunkt EORTC (ITT-Population): D-VCd: 9,23 Monate VCd: 6,14 Monate Gesamt: 6,44 Monate PRO-Endpunkt SF-36v2 (ITT-Population): D-VCd: 9,23 Monate VCd: 6,14 Monate Gesamt: 6,41 Monate Verträglichkeitsendpunkte (Safety-Population): D-VCd: 10,58 Monate VCd: 6,28 Monate Gesamt: 6,34 Monate *2. Datenschnitt:* Gesamtüberleben (ITT-Population): D-VCd: 61,86 Monate VCd: 60,95 Monate Gesamt: 61,41 Monate PRO-Endpunkt EQ-5D (ITT-Population): D-VCd: 34,55 Monate VCd: 6,24 Monate Gesamt: 12,0 Monate	**Studienzeitraum:** Studienaufnahme: 10.10.2017 Studie beendet: 15.11.2024 **Datenschnitte:** *2. Datenschnitt:* 17.04.2024	• SF-36v2: Summenskalen MCS und PCS • Verträglichkeit

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**
				PRO-Endpunkt EORTC (ITT-Population): D-VCd: 34,55 Monate VCd: 6,24 Monate Gesamt: 12,0 Monate PRO-Endpunkt SF-36v2 (ITT-Population): D-VCd: 34,55 Monate VCd: 6,24 Monate Gesamt: 12,0 Monate Verträglichkeitsendpunkte (Safety-Population): D-VCd: 22,21 Monate VCd: 6,28 Monate Gesamt: 6,34 Monate *Finaler Datenschnitt:* Gesamtüberleben (ITT-Population): D-VCd: 68,83 Monate VCd: 67,71 Monate Gesamt: 68,24 Monate Verträglichkeitsendpunkte (Safety-Population): D-VCd: 22,21 Monate VCd: 6,28 Monate Gesamt: 6,34 Monate		

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**
Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CHR: Hämatologisches komplettes Ansprechen (Complete Hematological Response); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; etc. Et cetera; ggf.: Gegebenenfalls; HemPFS: Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (Hematologic Progression Free Survival); ITT: Intention To Treat; l: Liter; MCS: Summenskala Psychische Gesundheit (Mental Component Summary); MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival); N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (hier ITT); mg: Milligramm; PCS: Summenskala Körperliche Gesundheit (Physical Component Summary); PRO: Patientenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcomes); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SF-36v2: 36 Item Short Form Health Survey Version 2; uFLC: unbeteiligte freie Leichtketten (uninvolved Free Light Chain); USA: United States of America; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; z. B.: Zum Beispiel. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt und Finaler Datenschnitt (17, 79, 94)						

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

Studie	**Interventionsarm**	**Kontrollarm**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungs-charakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
ANDROMEDA (54767414AMY3001, NCT03201965)	**D-VCd-Arm:** Die Behandlung sollte in folgender Reihenfolge stattfinden: Prämedikation Dexamethason, dann Daratumumab, dann Cyclophosphamid, dann Bortezomib, dann die verbleibende Menge Dexamethason ***Daratumumab:*** *Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage):* 1.800 mg s.c. Tag 1, 8, 15, 22 *Zyklus 3-6 (Länge: 28 Tage):* 1.800 mg s.c. Tag 1, 15 *Zyklus 7+ (Länge: 28 Tage) bis Krankheitsprogression oder Beginn einer nachfolgenden Therapie, jedoch maximal 24 Zyklen (~2 Jahre) seit der 1. Studienmedikation:* 1.800 mg s.c. Tag 1 + ***Bortezomib:*** *Zyklus 1-6 (Länge: 28 Tage):* 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 8, 15, 22 An Tagen mit Daratumumab-Gabe: Verabreichung nach vollständiger Gabe von Daratumumab und Cyclophosphamid + ***Cyclophosphamid:*** *Zyklus 1-6 (Länge: 28 Tage):*	**VCd-Arm:** Die Behandlung sollte in folgender Reihenfolge stattfinden: zuerst Dexamethason, dann Cyclophosphamid, zum Schluss Bortezomib ***Bortezomib:*** *Zyklus 1-6 (Länge: 28 Tage):* 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 8, 15, 22 + ***Cyclophosphamid:*** *Zyklus 1-6 (Länge: 28 Tage):* 300 mg/m² KOF p.o. oder i.v. Tag 1, 8, 15, 22 Maximale Wochendosis: 500 mg unabhängig von der Körperoberfläche + ***Dexamethason:*** (Substitution durch ein gleichwertiges lang-wirksames Kortikosteroid möglich) *Zyklus 1-6 (Länge: 28 Tage):* 40 mg p.o. Tag 1, 8, 15, 22 Die Gabe kann an einem Tag erfolgen oder auf 2 Tage verteilt werden. Genereller Hinweis: Bei Studienteilnehmern mit Alter >70 Jahre, BMI <18,5, Hypervolämie, schlecht kontrolliertem Diabetes mellitus, oder die bereits zuvor eine Unverträglichkeit auf eine Steroidtherapie gezeigt oder unerwünschte Ereignisse infolge einer	*Prämedikation vor der Infusion von Daratumumab:* Um infusionsbedingte Reaktionen zu verhindern, erhalten alle Studienteilnehmer 1 (bevorzugt) bis 3 Stunden vor jeder subkutanen Daratumumab-Infusion die folgenden Präinfusionsmedikamenten: • Dexamethason: (Substitution durch ein gleichwertiges lang-wirksames Kortikosteroid möglich) 20 mg i.v. oder p.o. • Antipyretikum (Paracetamol (Acetaminophen)): 650 bis 1.000 mg i.v. oder p.o. • Antihistaminikum (Diphenhydramin): 25-50 mg i.v. oder p.o. (oder ein Äquivalent) (Promethazin i.v. soll vermieden werden) • Montelukast (Leukotrien-Inhibitor): 10 mg p.o. (oder ein Äquivalent) kann optional in Zyklus 1 an Tag 1 vorab bis zu 24 Stunden vor der subkutanen Daratumumab-Infusion nach Ermessen des Studienarztes verabreicht werden. Die orale Prämedikation kann am Tag der Daratumumab-Gabe außerhalb der Klinik eingenommen werden,

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

Studie	Interventionsarm	Kontrollarm	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungs-charakteristika* *z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
	Dexamethason in einer Dosierung von 20 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15, 22 (an Tagen mit Daratumumab-Gabe als Prämedikation) verabreicht werden.		Bei Studienteilnehmern mit einem höheren Risiko für respiratorische Komplikationen (z. B. Studienteilnehmer mit leichtem Asthma oder mit Chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) mit Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 second, FEV1) <80 % beim Screening oder im Studienverlauf ohne Anamnese) soll folgende Postmedikation in Erwägung gezogen werden: • Antihistaminikum (Diphenhydramin oder ein Äquivalent) • Leukotrien-Inhibitor (Montelukast oder ein Äquivalent) • Kurz-wirksamer β2-adrenerger Rezeptor-Agonist wie Salbutamol Aerosol • Medikation zur Kontrolle von Lungenerkrankungen (z. B. inhalative Kortikosteroide plus lang-wirksamer β2-adrenerger Rezeptor-Agonist für Studienteilnehmer mit Asthma, lang-wirksame Bronchodilatatoren wie Tiotropium oder Salmeterol plus inhalative Kortikosteroide für Studienteilnehmer mit COPD) Darüber hinaus können diese Risikostudienteilnehmer nach der subkutanen Daratumumab-Infusion zur

Studie	Interventionsarm	Kontrollarm	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungs-charakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
			Überwachung bis zu 2 Nächte lang hospitalisiert werden.

Abkürzungen: BMI: Körpermasseindex (Body Mass Index); COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; etc.: et cetera; FEV1: Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 second); ggf.: Gegebenenfalls; i.v.: Intravenös; m^2: Quadratmeter; mg: Milligramm; KOF: Körperoberfläche; p.o.: Per os; s.c.: Subkutan; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; z. B.: Zum Beispiel.

Quelle: (95)

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

ANDROMEDA (ITT-Population)			
Charakteristika	**D-VCd**	**VCd**	**Gesamt**
Demografische Charakteristika			
Alter, Jahre			
N	195	193	388
Mittelwert (SD)	62,2 (10,16)	64,0 (9,66)	63,1 (9,94)
Median	62.0	64.0	64.0
Spannweite	(34; 87)	(35; 86)	(34; 87)
Kategorie, n (%)			
<65 Jahre	108 (55,4%)	97 (50,3%)	205 (52,8%)
≥65 Jahre	87 (44,6%)	96 (49,7%)	183 (47,2%)
Geschlecht, n (%)			
N	195	193	388
weiblich	87 (44,6%)	76 (39,4%)	163 (42,0%)
männlich	108 (55,4%)	117 (60,6%)	225 (58,0%)
Abstammung, n (%)			
N	195	193	388
indigene Völker Amerikas oder Alaskas	1 (0,5%)	2 (1,0%)	3 (0,8%)
Asiatisch	30 (15,4%)	34 (17,6%)	64 (16,5%)
schwarz oder afroamerikanisch	6 (3,1%)	7 (3,6%)	13 (3,4%)
indigene Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner	0	1 (0,5%)	1 (0,3%)
weiß	151 (77,4%)	143 (74,1%)	294 (75,8%)

ANDROMEDA (ITT-Population)			
Charakteristika	**D-VCd**	**VCd**	**Gesamt**
mehrere	0	1 (0,5%)	1 (0,3%)
unbekannt	7 (3,6%)	5 (2,6%)	12 (3,1%)
Ethnizität, n (%)			
N	195	193	388
spanisch oder lateinamerikanisch	9 (4,6%)	13 (6,7%)	22 (5,7%)
nicht spanisch oder nicht lateinamerikanisch	179 (91,8%)	176 (91,2%)	355 (91,5%)
unbekannt	7 (3,6%)	4 (2,1%)	11 (2,8%)
Gewicht, kg			
N	195	193	388
Mittelwert (SD)	73,38 (15,896)	73,41 (17,345)	73,40 (16,611)
Median	73.00	70.00	72.00
Spannweite	(41,5; 141,5)	(38,0; 134,6)	(38,0; 141,5)
Kategorie, n (%)			
≤65 kg	62 (31,8%)	74 (38,3%)	136 (35,1%)
>65 to 85 kg	96 (49,2%)	74 (38,3%)	170 (43,8%)
>85 kg	37 (19,0%)	45 (23,3%)	82 (21,1%)
Größe, cm			
N	195	193	388
Mittelwert (SD)	167,32 (10,449)	168,13 (10,231)	167,72 (10,336)
Median	167,2	168,1	168.00
Spannweite	(140,0; 190,5)	(139,1; 193,0)	(139,1; 193,0)
Körperoberfläche, m^2			
N	195	193	388
Mittelwert (SD)	1,84 (0,237)	1,84 (0,255)	1,84 (0,246)
Median	1,83	1,81	1,81
Spannweite	(1,3; 2,5)	(1,2; 2,7)	(1,2; 2,7)
ECOG-PS zu Baseline, n (%)			
N	195	193	388
0	90 (46,2%)	71 (36,8%)	161 (41,5%)
1	86 (44,1%)	106 (54,9%)	192 (49,5%)
2	19 (9,7%)	16 (8,3%)	35 (9,0%)

ANDROMEDA (ITT-Population)			
Charakteristika	**D-VCd**	**VCd**	**Gesamt**
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Zeit seit initialer Diagnose der AL-Amyloidose, Tage			
N	195	193	388
Mittelwert (SD)	101,5 (220,22)	62,4 (90,70)	82,1 (169,63)
Median	48,0	43,0	43,0
Spannweite	(8; 1611)	(5; 1102)	(5; 1611)
Kategorie, n (%)			
≤30	51 (26,2%)	55 (28,5%)	106 (27,3%)
>30-60	74 (37,9%)	83 (43,0%)	157 (40,5%)
>60	70 (35,9%)	55 (28,5%)	125 (32,2%)
Isotyp des AL, n (%)[a]			
N	195	193	388
Lambda	158 (81,0%)	149 (77,2%)	307 (79,1%)
Kappa	37 (19,0%)	44 (22,8%)	81 (20,9%)
Organbeteiligung, n (%)			
N	195	193	388
Herz	140 (71,8%)	137 (71,0%)	277 (71,4%)
Niere	115 (59,0%)	114 (59,1%)	229 (59,0%)
Leber	15 (7,7%)	16 (8,3%)	31 (8,0%)
Gastrointestinaltrakt	30 (15,4%)	29 (15,0%)	59 (15,2%)
Lunge	3 (1,5%)	5 (2,6%)	8 (2,1%)
Nerven	42 (21,5%)	33 (17,1%)	75 (19,3%)
PNS	32 (16,4%)	24 (12,4%)	56 (14,4%)
ANS	11 (5,6%)	11 (5,7%)	22 (5,7%)
Weichteilgewebe	51 (26,2%)	55 (28,5%)	106 (27,3%)
Anzahl der beteiligten Organe			
N	195	193	388
Mittelwert (SD)	2,0 (0,97)	2,0 (1,03)	2,0 (1,00)
Median	2,0	2,0	2,0
Spannweite	(1; 5)	(1; 6)	(1; 6)
Kategorie, n (%)			
1 Organ	66 (33,8%)	68 (35,2%)	134 (34,5%)
2 Organe	76 (39,0%)	77 (39,9%)	153 (39,4%)
≥3 Organe	53 (27,2%)	48 (24,9%)	101 (26,0%)

ANDROMEDA (ITT-Population)			
Charakteristika	**D-VCd**	**VCd**	**Gesamt**
Kardiales Stadium gemäß Mayo, n (%)[b]			
N	195	193	388
Mayo-Stadium I	47 (24,1%)	43 (22,3%)	90 (23,2%)
Mayo-Stadium II	76 (39,0%)	80 (41,5%)	156 (40,2%)
Mayo-Stadium IIIa	70 (35,9%)	64 (33,2%)	134 (34,5%)
Mayo-Stadium IIIb	2 (1,0%)	6 (3,1%)	8 (2,1%)
NYHA-Klassifikation, n (%)			
N	195	193	388
NYHA-Stadium I	101 (51,8%)	94 (48,7%)	195 (50,3%)
NYHA-Stadium II	77 (39,5%)	89 (46,1%)	166 (42,8%)
NYHA-Stadium IIIa	17 (8,7%)	10 (5,2%)	27 (7,0%)
Nierenfunktionsstatus zu Baseline, n (%)			
N	195	193	388
CrCl <60 ml/min	69 (35,4%)	62 (32,1%)	131 (33,8%)
CrCl ≥60 ml/min	126 (64,6%)	131 (67,9%)	257 (66,2%)
Chronische Niereninsuffizienz Stadium, n (%)[c]			
N	195	193	388
Stadium I	60 (30,8%)	55 (28,5%)	115 (29,6%)
Stadium II	69 (35,4%)	76 (39,4%)	145 (37,4%)
Stadium III	51 (26,2%)	41 (21,2%)	92 (23,7%)
Stadium IV	15 (7,7%)	21 (10,9%)	36 (9,3%)
Stadium V (Endstadium)	0	0	0
Renales Stadium, n (%)[d]			
N	193	193	386
Stadium I	107 (55,4%)	101 (52,3%)	208 (53,9%)
Stadium II	67 (34,7%)	74 (38,3%)	141 (36,5%)
Stadium III	19 (9,8%)	18 (9,3%)	37 (9,6%)
Zytogenetisches Risikoprofil bei Studieneintritt, n (%)[e]			
N	155	166	321
Hochrisiko	17 (11,0%)	19 (11,4%)	36 (11,2%)
Standardrisiko	138 (89,0%)	147 (88,6%)	285 (88,8%)

ANDROMEDA (ITT-Population)			
Charakteristika	**D-VCd**	**VCd**	**Gesamt**

a: Basierend auf entweder der Immunfixation oder den freien Leichtketten.

b: Das kardiale Stadium wird auf der Grundlage der Kombination von NT-proBNP und hs-cTnT bestimmt. Studienteilnehmer im Stadium IIIb sollten gemäß Protokoll von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen werden. Alle Studienteilnehmer wiesen beim Screening ein Stadium IIIa auf, einige wurden jedoch bis zu Tag 1 Tag des Zyklus 1 progredient zu Stadium IIIb.

c: Das Stadium der chronischen Niereninsuffizienz wird anhand der eGFR abgeleitet.

d: Das renale Stadium ergibt sich aus der Kombination von eGFR und Proteinurie.

e: Das zytogenetische Risikoprofil basiert auf einem FISH-Test oder einer Karyotypisierung. Hochrisiko ist definiert als: 1) durch FISH-Testung: t (4; 14), t (14; 16), und del17p oder 2) durch Karyotypisierung t (4; 14), del17p.

Die Prozentsätze werden mit der Anzahl n der Studienteilnehmer in jeder Behandlungsgruppe mit den verfügbaren Daten N als Nenner berechnet.

Abkürzungen: AL: Amyloidogene freie Leichtketten (Amyloid Light-chain); AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; ANS: Autonomes Nervensystem; cm: Zentimeter; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); del: Deletion; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); FISH: Fluoreszenz in situ Hybridisierung; hs-cTnT: Hochsensitives Troponin T; ITT: Intention To Treat; kg: Kilogramm; m^2: Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NT-proBNP: N-terminales pro-Hormon des B-Typ Natriuretischen Peptids (N-terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide); NYHA: New York Heart Association; PNS: Peripheres Nervensystem; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); t: Translokation VCd: Bortezomib-CyclophosphamidDexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysedokument 2. Datenschnitt (79)

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

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

4.3.1.2.1.1 Studiendesign

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

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

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

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

4.3.1.2.1.2 Studienpopulation

Beschreibung der Studienpopulation

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

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten entsprechen der Zielpopulation.

Eignung der Studienpopulation für eine Therapie mit VCd

Mit dem Nutzenbeschluss vom 20. Januar 2022 hat der G-BA eine Befristung für die Patientengruppe a1) Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, ausgesprochen. Entsprechend wird für die Teilnehmer der Studie ANDROMEDA geprüft, ob sie patientenindividuell für eine Therapie mit VCd geeignet sind.

VCd ist für alle neu diagnostizierten Patienten mit AL-Amyloidose eine wirksame Standardtherapie, wenn Allgemeinzustand und Organfunktionen es erlauben und sofern keine absoluten Kontraindikationen gegen einen der Wirkstoffe vorliegen (8, 96).

Gemäß der aktuellen Onkopedia Leitlinie (8) wird die Erstlinientherapie bei AL-Amyloidose in die niedrige, intermediäre und hohe Risikokategorie aufgeteilt. Die Patienten werden entsprechend des kardialen Stadiums und Stammzelltransplantations-Eignungskriterien den Risikokategorien zugeordnet. Die niedrige und intermediäre Risikokategorien zeichnen sich durch einen guten bis moderaten Allgemeinzustand und gute bis moderate Organfunktion aus, was die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ANDROMEDA widerspiegelt (95). Diese Patienten eignen sich entsprechend für eine VCd-Therapie, sofern keine absolute Kontraindikation gegen einen der Wirkstoffe vorliegt.

Patienten der hohen Risikokategorie zeichnen sich durch schweren Herzbefall (Mayo-Stadium IIIb oder NYHA III/IV) bzw. schlechten Allgemeinzustand (ECOG-Status 4) aus. Diese Patienten sind nicht für eine Therapie mit VCd geeignet, sind jedoch gemäß Studienprotokoll aus der Studienpopulation ausgeschlossen. 8 Teilnehmer verschlechterten sich zwischen Screening und Tag 1 von Zyklus 1 von Mayo-Stadium IIIa auf IIIb. Dies betrifft 2 Teilnehmer (1,0 %) im D-VCd-Arm und 6 Teilnehmer (3,1 %) im VCd-Arm (17). Aufgrund des geringen Patientenanteils an der Studienpopulation ist nicht davon auszugehen, dass diese Patienten einen wesentlichen Einfluss auf die Ergebnisse der Analyse der Wirksamkeit und Verträglichkeit haben.

Durch den Ausschluss sowohl von Patienten mit einer Grad 2 sensorischen oder einer Grad 1 schmerzhaften peripheren Neuropathie als auch Patienten mit anderen Kontraindikationen gegen Bortezomib aus der Studie ANDROMEDA stehen keine Kontraindikationen der Gabe von VCd entgegen.

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

4.3.1.2.1.3 Intervention

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

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

Bortezomib
In den Zyklen 1-6 (Länge: 28 Tage) wird Bortezomib in einer Dosierung von 1,3 mg/m^2 KOF s.c. an den Tagen 1, 8, 15, 22 verabreicht. An Tagen mit Daratumumab-Gabe erfolgt die Verabreichung nach vollständiger Gabe von Daratumumab und Cyclophosphamid.

Cyclophosphamid
In den Zyklen 1-6 (Länge: 28 Tage) wird Cyclophosphamid in einer Dosierung von 300 mg/m^2 KOF p.o. oder i.v. an den Tagen 1, 8, 15, 22 verabreicht. Die maximale Wochendosis beträgt 500 mg unabhängig von der Körperoberfläche. An Tagen mit Daratumumab-Gabe erfolgt die Verabreichung nach vollständiger Gabe von Daratumumab.

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

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

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

4.3.1.2.1.4 Vergleichstherapie

VCd-Dosisregime in der Studie ANDROMEDA

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

Bortezomib
In den Zyklen 1-6 (Länge: 28 Tage) wird Bortezomib in einer Dosierung von 1,3 mg/m^2 KOF s.c. an den Tagen 1, 8, 15, 22 verabreicht.

Cyclophosphamid
In den Zyklen 1-6 (Länge: 28 Tage) wird Cyclophosphamid in einer Dosierung von 300 mg/m^2 KOF p.o. oder i.v. an den Tagen 1, 8, 15, 22 verabreicht. Die maximale Wochendosis beträgt 500 mg unabhängig von der KOF.

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

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

4.3.1.2.1.5 Folgetherapien

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (17.04.2024) erhielten 61 (31,6 %) der Studienteilnehmer im D-VCd-Arm und 122 (64,9 %) der Studienteilnehmer im VCd-Arm eine Folgetherapie. Die Folgetherapien sind in der Tabelle 4-15 als Einzelsubstanzen nach Substanzklassen separat für jeden Arm und gesamt und in der Tabelle 4-16 als die entsprechenden Therapiekombinationen dargestellt.

In beiden Studienarmen entsprechen ca. 75 % der Therapiekombinationen (Tabelle 4-16) den aktuell empfohlenen Therapieoptionen bei rezidivierter/refraktärer AL-Amyloidose der Onkopedia Leitlinie (8), bzw. einer Therapiekombination mit Daratumumab oder autologer Stammzelltransplantation (ASZT) und dazugehörige Melphalan-Vorbehandlung.

Tabelle 4-15: Folgetherapien – Einzelsubstanzen nach Substanzklassen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANDROMEDA			
	D-VCd	**VCd**	**Gesamt**
Safety-Population	**N=193**	**N=188**	**N=381**
2. Datenschnitt (17.04.2024)			
Studienteilnehmer mit einer oder mehreren nachfolgenden Therapien	61 (31,6%)	122 (64,9%)	183 (48,0%)
Studienteilnehmer mit einer ASZT	17 (8,8%)	27 (14,4%)	44 (11,5%)
Antineoplastische Wirkstoffe	32 (16,6%)	117 (62,2%)	128 (33,6%)
Andere Antineoplastische Wirkstoffe	32 (16,6%)	96 (51,1%)	128 (33,6%)
Daratumumab	20 (10,4%)	82 (43,6%)	102 (26,8%)
Bortezomib	10 (5,2%)	41 (21,8%)	51 (13,4%)
Monoklonale Antikörper	7 (3,6%)	4 (2,1%)	11 (2,9%)
Ixazomib	3 (1,6%)	7 (3,7%)	10 (2,6%)
Venetoclax	5 (2,6%)	4 (2,1%)	9 (2,4%)
Carfilzomib	1 (0,5%)	4 (2,1%)	5 (1,3%)
Isatuximab	2 (1,0%)	3 (1,6%)	5 (1,3%)
Andere antineoplastische Wirkstoffe	0	2 (1,1%)	2 (0,5%)
Elotuzumab	0	1 (0,5%)	1 (0,3%)
Selinexor	1 (0,5%)	0	1 (0,3%)
Alkylantien	29 (15,0%)	58 (30,9%)	87 (22,8%)
Melphalan	25 (13,0%)	38 (20,2%)	63 (16,5%)
Cyclophosphamid	8 (4,1%)	24 (12,8%)	32 (8,4%)
Bendamustin	0	2 (1,1%)	2 (0,5%)
Unkodiert	1 (0,5%)	1 (0,5%)	2 (0,5%)

ANDROMEDA			
	D-VCd	**VCd**	**Gesamt**
Investigative antineoplastische Wirkstoffe	1 (0,5%)	1 (0,5%)	2 (0,5%)
Kortikosteroide zur systemischen Anwendung	34 (17,6%)	83 (44,1%)	117 (30,7%)
Kortikosteroide zur systemischen Anwendung, unverändert	34 (17,6%)	83 (44,1%)	117 (30,7%)
Dexamethason	33 (17,1%)	82 (43,6%)	115 (30,2%)
Prednison	4 (2,1%)	3 (1,6%)	7 (1,8%)
Methylprednisolon	1 (0,5%)	0	1 (0,3%)
Prednisolon	0	1 (0,5%)	1 (0,3%)
Immunosuppressiva	22 (11,4%)	60 (31,9%)	82 (21,5%)
Immunosuppressiva	22 (11,4%)	60 (31,9%)	82 (21,5%)
Lenalidomid	17 (8,8%)	45 (23,9%)	62 (16,3%)
Pomalidomid	10 (5,2%)	27 (14,4%)	37 (9,7%)
Antibakterielle Wirkstoffe zur systemischen Anwendung	1 (0,5%)	2 (1,1%)	3 (0,8%)
Tetracycline	1 (0,5%)	1 (0,5%)	2 (0,5%)
Doxycyclin	1 (0,5%)	1 (0,5%)	2 (0,5%)
Macrolide, Lincosamide und Streptogramine	0	1 (0,5%)	1 (0,3%)
Clarithromycin	0	1 (0,5%)	1 (0,3%)
Investigative Wirkstoffe	1 (0,5%)	2 (1,1%)	3 (0,8%)
Unkodiert	1 (0,5%)	2 (1,1%)	3 (0,8%)
Investigativer Wirkstoff	1 (0,5%)	2 (1,1%)	3 (0,8%)
Blutersatzprodukte und Perfusionslösungen	0	1 (0,5%)	1 (0,3%)
Blutprodukte	0	1 (0,5%)	1 (0,3%)
Andere Blutprodukte	0	1 (0,5%)	1 (0,3%)

Prozentsätze sind mit der Anzahl Studienteilnehmer N in jeder Behandlungsgruppe als Nenner berechnet.

Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-CyclophosphamidDexamethason; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001 und Johnson & Johnson Zusatzanalysedokument 2. Datenschnitt (17, 79)

Tabelle 4-16: Folgetherapien – Arzneimittelkombinationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANDROMEDA		
	D-VCd	**VCd**
Safety-Population	**N=193**	**N=188**
Studienteilnehmer mit einer oder mehreren nachfolgenden Therapien	**61**	**122**
Anzahl nachfolgender Therapien	**120**	**243**
2. Datenschnitt (17.04.2024)		
Daratumumab	9 (7,5%)	33 (13,6%)
Daratumumab-Dexamethason-Lenalidomid	5 (4,2%)	23 (9,5%)
Melphalan	17 (14,2%)	20 (8,2%)
ASZT[a]	27 (22,5%)	17 (7,0%)
Bortezomib-Daratumumab-Dexamethason	1 (0,8%)	14 (5,8%)
Dexamethason-Lenalidomid	7 (5,8%)	13 (5,3%)
Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason	0 (0,0%)	12 (4,9%)
Daratumumab-Dexamethason	2 (1,7%)	9 (3,7%)
Daratumumab-Dexamethason-Pomalidomid	0 (0,0%)	9 (3,7%)
Dexamethason-Pomalidomid	6 (5,0%)	8 (3,3%)
Dexamethason-Melphalan	3 (2,5%)	8 (3,3%)
Bortezomib-Cyclophosphamid-Daratumumab-Dexamethason	3 (2,5%)	4 (1,6%)
Daratumumab-Pomalidomid	1 (0,8%)	4 (1,6%)
Lenalidomid	1 (0,8%)	4 (1,6%)
Bortezomib-Dexamethason-Lenalidomid	0 (0,0%)	4 (1,6%)
Andere Monoklonale Antikörper	5 (4,2%)	3 (1,2%)
Dexamethason-Ixazomib-Lenalidomid	1 (0,8%)	3 (1,2%)
Daratumumab-Lenalidomid	0 (0,0%)	3 (1,2%)
Melphalan Hydrochlorid	0 (0,0%)	3 (1,2%)
Venetoclax	3 (2,5%)	2 (0,8%)
Bortezomib	1 (0,8%)	2 (0,8%)
Bortezomib-Cyclophosphamid Monohydrat-Dexamethason	0 (0,0%)	2 (0,8%)
Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason-Investigativer Wirkstoff	0 (0,0%)	2 (0,8%)
Cyclophosphamid-Dexamethason	0 (0,0%)	2 (0,8%)
Daratumumab-Melphalan	0 (0,0%)	2 (0,8%)
Daratumumab-Prednison	0 (0,0%)	2 (0,8%)
Andere Antineoplastische Wirkstoffe	0 (0,0%)	2 (0,8%)
Pomalidomid	0 (0,0%)	2 (0,8%)

ANDROMEDA		
	D-VCd	**VCd**
Dexamethason-Venetoclax	3 (2,5%)	1 (0,4%)
Cyclophosphamid-Dexamethason-Lenalidomid	2 (1,7%)	1 (0,4%)
Cyclophosphamid-Melphalan	1 (0,8%)	1 (0,4%)
Dexamethason-Isatuximab-Pomalidomid	1 (0,8%)	1 (0,4%)
Dexamethason-Ixazomib Citrat-Lenalidomid	1 (0,8%)	1 (0,4%)
Bortezomib-Dexamethason-Melphalan	1 (0,8%)	1 (0,4 %)
Bendamustin-Bortezomib	0 (0,0%)	1 (0,4 %)
Bendamustin-Dexamethason	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Bortezomib-Daratumumab	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Bortezomib-Daratumumab-Dexamethason-Pomalidomid-Dexamethason-Pomalidomid-Daratumumab	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Bortezomib-Daratumumab-Monoklonale Antikörper	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Bortezomib-Dexamethason-Pomalidomid	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Carfilzomib	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Carfilzomib-Cyclophosphamid-Dexamethason	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Carfilzomib-Dexamethason	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Carfilzomib-Dexamethason-Doxycyclin	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Carfilzomib-Dexamethason-Monoklonale Antikörper-Pomalidomid	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Clarithromycin-Dexamethason-Lenalidomid	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Cyclophosphamid-Dexamethason-Pomalidomid	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Daratumumab-Dexamethason-Lenalidomid-Prednison	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Daratumumab-Venetoclax	0 (0,0%)	1 (0,4 %)
Dexamethason-Elotuzumab-Pomalidomid	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Dexamethason- Investigativer Antineoplastischer Wirkstoff - Pomalidomid	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Dexamethason-Ixazomib	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Dexamethason-Ixazomib-Pomalidomid	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Dexamethason-Lenalidomid-Melphalan	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Dexamethason-Melphalan Flufenamid	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Isatuximab	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Isatuximab-Pomalidomid	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Ixazomib-Pomalidomid-Prednisolon	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Melphalan-Anderes Blutprodukt	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Cyclophosphamid-Prednison	3 (2,5%)	0 (0,0%)
Bortezomib-Dexamethason-Venetoclax	2 (1,7%)	0 (0,0 %)

ANDROMEDA		
	D-VCd	**VCd**
Melphalan-Prednison	2 (1,7%)	0 (0,0 %)
Bortezomib-Daratumumab-Dexamethson-Lenalidomid	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Carfilzomib-Dexamethson-Lenalidomid	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Investigativer Wirkstoff	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Bortezomib-Selinexor	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Cyclophosphamid-Methyl Prednisolon	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Daratumumab-Dexamethson-Isatuximab-Pomalidomid	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Dexamethson-Ixazomib Citrat-Monklonare Antikörper-Venetoclax	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Dexamethson-Ixazomib Citrat-Venetoclax	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Dexamethson-Selinexor	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Doxycyclin	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Melphalan-Pomalidomid	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Pomalidomid-Prednison	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Prozentsätze sind mit der Anzahl nachfolgender Therapien in jeder Behandlungsgruppe als Nenner berechnet. a: ASZT wurde zur vollständigen Darstellung aller Therapieoptionen parallel zu Tabelle 4-15 zusätzlich mitaufgenommen. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)		

4.3.1.2.1.6 Analysezeitraum und Dauer der Studie

In die Studie ANDROMEDA begann der Einschluss von Studienteilnehmern am 10.10.2017. Mit dem Datenschnitt am 15.11.2024 ist die Studie beendet. Es waren zwei Interimsanalysen geplant. Die erste Interimsanalyse erfolgte, nachdem die ersten 30 Studienteilnehmer für mindestens einen Zyklus in jedem Arm behandelt wurden. Der Zweck der 1. Interimsanalyse ist eine umfassende Bewertung der Verträglichkeit. Die 2. Interimsanalyse wurde durchgeführt, nachdem insgesamt mindestens 180 Studienteilnehmer über mindestens 6 Zyklen behandelt wurden. Der Zweck der 2. Zwischenanalyse besteht in der Bewertung der kumulativen vorläufigen Verträglichkeits- und Wirksamkeitsdaten.

Der 1. Datenschnitt (14.02.2020) stellt den Zeitpunkt für die primäre Analyse dar, nachdem alle Studienteilnehmer für mindestens 6 Zyklen behandelt wurde. Die Ergebnisse wurden im Dossier zur Nutzenbewertung mit der Vorgangsnummer 2021-08-01-D-715 dargestellt.

Der 2. Datenschnitt (17.04.2024) stellt die finale Analyse des Endpunkts MOD-PFS sowie aller weiteren Morbiditäts- und gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsendpunkte dar. Dieser Datenschnitt ist nach Eintreten von 200 Ereignissen MOD-PFS geplant.

Der finale Datenschnitt (15.11.2024) zur Weiterverfolgung der Verträglichkeit erfolgt nach Beenden der Studie – 5 Jahre, nachdem der letzte Studienteilnehmer randomisiert wurde. Die Ergebnisse des finalen Datenschnitts aus der Studie ANDROMEDA werden der EMA im Rahmen der Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung zur Evaluierung der endgültigen Ergebnisse zum Gesamtüberleben und der FDA im Rahmen der Umwandlung des *Conditional Approval* zu einem *Full Approval* vorgelegt.

In Tabelle 4-17 sind die beschriebenen Datenschnitte und Interimsanalysen zusammengefasst.

Tabelle 4-17: Übersicht der Datenschnitte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANDROMEDA		
Datenschnitt	**Grund**	**Endpunkte**
1. Interimsanalyse	30 Studienteilnehmer wurden für mindestens 1 Zyklus behandelt	Verträglichkeitsendpunkte
2. Interimsanalyse	180 Studienteilnehmer wurden für mindestens 6 Zyklen behandelt	Verträglichkeits- und Wirksamkeitsendpunkte
1. Datenschnitt 14.02.2020	Alle Studienteilnehmer wurden für mindestens 6 Zyklen behandelt	Verträglichkeits- und Wirksamkeitsendpunkte
2. Datenschnitt 17.04.2024	Eintritt von etwa 200 MOD-PFS Ereignissen	Verträglichkeits- und Wirksamkeitsendpunkte
Finaler Datenschnitt 15.11.2024	Studienende	Gesamtüberleben und Verträglichkeitsendpunkte
Abkürzungen: MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben.		

Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse der Studie ANDROMEDA beziehen sich auf Daten für den Erhebungszeitraum vom 10.10.2017 bis zum 17.04.2024 (2. Datenschnitt). Der 2. Datenschnitt stellt die im Statistischen Analyseplan präspezifizierte finale Analyse für den Endpunkt MOD-PFS dar. Dieser Datenschnitt liefert Ergebnisse für alle Endpunktkategorien. Zusätzlich werden die Ergebnisse für das Gesamtüberleben und die Verträglichkeitsendpunkte für den Erhebungszeitraum vom 10.10.2017 bis zum 15.11.2024 (Finaler Datenschnitt) dargestellt. Der finale Datenschnitt stellt die im Statistischen Analyseplan präspezifizierte finale Analyse des Gesamtüberlebens und Verträglichkeitsdaten nach Studienende dar.

Aufgrund der über alle Endpunktkategorien vollständigen Datenerhebung des 2. Datenschnitts wird der Zusatznutzen von diesem Datenschnitt abgeleitet. Der finale Datenschnitt wird zur Bestätigung der Ergebnisse des 2. Datenschnitts ergänzend dargestellt. Das Gesamtüberleben wird für den 2. Datenschnitt und finalen Datenschnitt in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt. Es treten im finalen Datenschnitt keine neuen Sicherheitsereignisse auf, daher werden die Verträglichkeitsendpunkte in Anhang 4-J dargestellt.

4.3.1.2.1.7 Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Studie

Die Tabelle 4-18 fasst die Behandlungs- und die Beobachtungsdauern zum 2. Datenschnitt und zum finalen Datenschnitt jeweils für den Interventionsarm und den Kontrollarm zusammen.

Tabelle 4-18: Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer des Follow-up – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Dauer der Studienphase Endpunktkategorie	**ANDROMEDA**					
	2. Datenschnitt (17.04.2024)			**Finaler Datenschnitt (15.11.2024)**		
	D-VCd Median [Monate]	**VCd Median [Monate]**	**Gesamt Median [Monate]**	**D-VCd Median [Monate]**	**VCd Median [Monate]**	**Gesamt Median [Monate]**
ITT-Population	**N=195**	**N=193**	**N=388**	**N=195**	**N=193**	**N=388**
Safety-Population	**N=193**	**N=188**	**N=381**	**N=193**	**N=188**	**N=381**
Behandlungsdauer	21,3	5,3	45,1	21,3	5,3	45,1
Beobachtungsdauer						
Gesamtüberleben[a]	61,9	60,9	61,4	68,8	67,7	68,2
EQ-5D-5L[b]	34,5	6,2	12,0	-	-	-
EORTC QLQ-C30[b]	34,5	6,2	12,0	-	-	-
EORTC QLQ-MY20[b]	34,5	6,2	12,0	-	-	-
Verträglichkeit[c]	22,2	6,3	6,3	22,2	6,3	6,3

a: Berechnet mittels inverser Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung von Daten zum Gesamtüberleben
b: Basierend auf dem letzten Erhebungszeitpunkt vor der nachfolgenden Therapie unter Verwendung des Rohmedians
c: Zeit der Behandlungsexposition +30 Tage unter Verwendung des Rohmedians
Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; ITT: Intention To Treat; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma 20; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population;; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

4.3.1.2.1.8 Endpunkte

Im Dossier werden die folgenden Endpunkte der Studie ANDROMEDA vollständig für den 2. Datenschnitt dargestellt:

- Gesamtüberleben
- MOD-PFS, inkl. Schwere Organschädigung und hämatologische Krankheitsprogression
- Erreichen des CHR
- HemPFS
- Erreichen des Organansprechens: kardiales, renales, hepatisches Ansprechen
- Erreichen der Organprogression: kardiale, renale, hepatische Progression
- EQ-5D VAS Gesundheitszustand
- EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
- EORTC QLQ Einzelitems
- EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
- SF-36v2 Summenskalen MCS und PCS
- Verträglichkeit

Für den finalen Datenschnitt werden folgende Endpunkte der Studie ANDROMEDA in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 und Anhang 4-J dargestellt:

- Gesamtüberleben
- Verträglichkeit

4.3.1.2.1.9 Patientencharakteristika

Die demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika sind zum Studienbeginn in der Studie ANDROMEDA zwischen den beiden Behandlungsarmen im Allgemeinen ausgeglichen und weisen für Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose typische Merkmale auf (vgl. Tabelle 4-12).

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

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

4.3.1.2.1.10 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

Während 75,8 % (D-VCd: n=151; VCd: n=143) der Studienteilnehmer der Studie ANDROMEDA weißer Hautfarbe sind, sind 16,5 % (D-VCd: n=30; VCd: n=34) der Studienteilnehmer asiatischen Ursprungs (vgl. Tabelle 4-14). Der Anteil an Patienten mit einer anderen Abstammung liegt bei 7,5 % (D-VCd: n=14; VCd: n=15). Mögliche Effektunterschiede zwischen den Abstammungen werden in einer Subgruppenanalyse der Studie ANDROMEDA untersucht. Es zeigen sich keine Hinweise auf relevante Effektunterschiede zwischen den verschiedenen Abstammungen (siehe auch Subgruppenanalysen Abschnitt 4.3.1.3.2).

Ein Stratifizierungsfaktor innerhalb der Studie ANDROMEDA sind *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten* (Liste A oder Liste B). Liste A umfasst die Länder, die typischerweise eine ASZT anbieten. Dies sind Australien, Brasilien, Kanada, Deutschland, Ungarn, Italien, Japan, Niederlande, Polen, Rumänien, Südkorea, Spanien, Schweden, Türkei, Großbritannien und die USA. Auf Liste B (Länder, die typischerweise keine ASZT anbieten) stehen Belgien, China, Dänemark, Frankreich, Griechenland, Israel und Mexiko (78). Der Patientenanteil für Liste A beträgt innerhalb der Studie ANDROMEDA 75,5 % (D-VCd: n=147; VCd: n=146), für Liste B 24,5 % (D-VCd: n=48; VCd: n=47) (17). In der präspezifizierten Subgruppenanalyse zeigen sich keine Hinweise auf systematische Effektunterschiede zwischen den beiden Listen (siehe auch Subgruppenanalysen Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens 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 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind in der Studie ANDROMEDA nicht verblindet. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass die Studienteilnehmer während der subkutanen Gabe von Daratumumab Reaktionen im Zusammenhang mit einer Injektion erfahren, die eine Entblindung notwendig machen würden. Auch kann auf diese Weise die Gruppenzugehörigkeit für alle in der Studie involvierten Personen trotz Verblindung nicht aufrechterhalten werden. Darüber hinaus ist aufgrund der potenziellen *Infusionsreaktionen* und *lokalen Reaktionen an der Einstichstelle* das offene Studiendesign aus medizinischer Sicht die einzige vertretbare Option. Bei der subkutanen Gabe von Daratumumab würde eine Placebo-Injektion mit einem Volumen von 15 ml sowie die Gabe der obligatorischen Prämedikation Studienteilnehmer einem unvertretbaren Risiko aussetzen.

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

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

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

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

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität**	**Morbidität**								**HRQoL**		**Verträglichkeit**
	Gesamtüberleben	MOD-PFS und Einzelkomponenten	HemPFS	Erreichen des CHR	Erreichen des Organansprechens	Erreichen der Organprogression	EQ-5D VAS: Gesundheitszustand	EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	EORTC QLQ Einzelitems	EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	SF-36v2: Summenskalen MCS und PCS	Unerwünschte Ereignisse
ANDROMEDA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Abkürzungen: CHR: Hämatologisch komplettes Ansprechen (Complete Hematologic Response); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; HemPFS: Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (Hematologic Progression Free Survival); HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life); MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival); SF-36v2: 36 Item Short Form Health Survey Version 2; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität

4.3.1.3.1.1.1 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 4-21: Operationalisierung von Mortalität – *Gesamtüberleben*

Studie	Operationalisierung
ANDROMEDA	*Operationalisierung* Der Endpunkt *Gesamtüberleben* ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes des Studienteilnehmers. Studienteilnehmer, die für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen, werden zum Zeitpunkt, an dem sie für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen, zensiert. *Zensierungen* Studienteilnehmer, die zum Stichtag der Analyse noch leben, werden für die Analyse zum letzten Zeitpunkt, von dem bekannt ist, dass der Studienteilnehmer noch lebt, zensiert. Der letzte Zeitpunkt, von dem bekannt ist, dass der Studienteilnehmer noch lebt, wird durch das letzte erfasste Datum bestimmt, zu dem innerhalb der klinischen Datenbank Erhebungen dokumentiert sind. *Analyse-Populationen* Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population. *Auswertungen* Für die Auswertung wird eine stratifizierte Ereigniszeitanalyse durchgeführt. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für folgende Datenschnitt dargestellt: 2. Datenschnitt: 17.04.2024 Finaler Datenschnitt: 15.11.2024 (ergänzende Darstellung)
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens 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 Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität – *Gesamtüberleben* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Mortalität – *Gesamtüberleben* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]	Log-rank p-Wert[d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)					
ANDROMEDA	D-VCd	46/195 (23,6%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,42; 0,90] p=0,0129	0,0121
	VCd	66/193 (34,2%)	NA [NA; NA]		
Finaler Datenschnitt (15.11.2024)					
ANDROMEDA	D-VCd	47/195 (24,1%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,42; 0,90] p=0,0114	0,0106
	VCd	67/193 (34,7%)	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 Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min).

Abkürzungen: AL_Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar (Not Available); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt und Finaler Datenschnitt (79, 94).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm 46 Ereignisse (23,6 %) und im Kontrollarm 66 Ereignisse (34,2 %). 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=0,62 [0,42; 0,90]; p=0,0129)

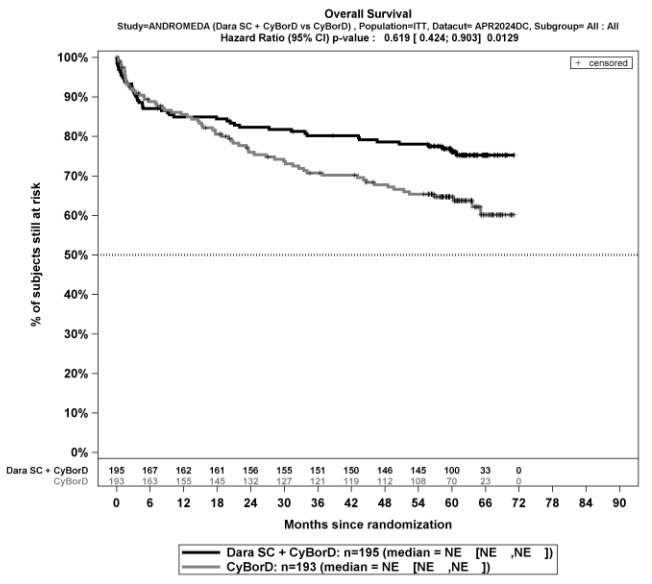


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

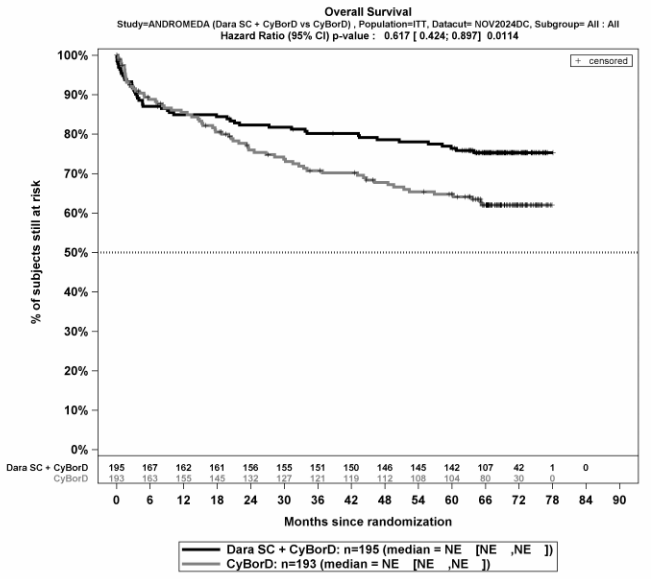


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, ITT-Population, Finaler Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

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

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.10.

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

4.3.1.3.1.2.1 MOD-PFS – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Morbidität – *MOD-PFS*

Studie	Operationalisierung
ANDROMEDA	*Operationalisierung* Der Endpunkt *Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS)* ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Eintretens der schweren Organschädigung, der hämatologischen Krankheitsprogression oder des Todes, je nachdem, was zuerst eintritt. Die schwere Organschädigung ist definiert als: • Klinische Manifestation des Herzversagens definiert als Notwendigkeit einer Herztransplantation, eines linksventrikulären Assistenzsystems (LVAD), oder einer intra-aortalen Ballonpumpe (IABP) • Klinische Manifestation des Nierenversagens definiert als Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz (Notwendigkeit einer Hämodialyse oder Nierentransplantation) Die Bewertung der hämatologischen Krankheitsprogression (Progressive Disease, PD) erfolgt durch das IRC gemäß den Internationalen Konsensuskriterien für die Amyloidose (International Amyloidosis Consensus Criteria, IACC) (26). Eine hämatologische Krankheitsprogression liegt vor, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien zutreffen: • Von einer CHR ausgehend: anomale FLC-Ratio (Verdopplung der Leichtketten und Leichtketten >ULN) • Von einer CHR, VGPR oder PR ausgehend: Zunahme des Serum-M-Proteins um 50 % auf einen absoluten Wert des Serum-M-Proteins >0,5 g/dl oder Zunahme des Urin-M-Proteins um 50 % auf einen absoluten Wert des Urin-M-Proteins >200 mg/Tag • Zunahme der beteiligten FLC um >50 % auf >100 mg/l Das IRC besteht aus 3 Ärzten mit klinischer Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der AL-Amyloidose, die jedoch nicht direkt an der Studie beteiligt sind. Der Zweck der Überprüfung durch das IRC besteht darin, eine unabhängige Bewertung sowohl der Krankheitsprogression (hämatologische und Organprogression) als auch des Ansprechens (hämatologisches und Organansprechen) zu ermöglichen, um so eine einheitliche Bewertung der Krankheitsprogression und des Ansprechens für alle Studienteilnehmer sicherzustellen. Das IRC erhält keine Informationen hinsichtlich des Studienzentrums oder der Behandlungsgruppe, sondern lediglich ein Profil des Studienteilnehmers, das Informationen zur Hämatologie und zu den Organen (Herz, Nieren und Leber) sowie ein Arbeitsblatt zur Dokumentation pro Besuchsdatum enthält. Bewertungen durch das IRC gelten als verblindet. Für jeden Studienteilnehmer werden das vom IRC bewertete Gesamtansprechen und die Krankheitsprogression sowie der entsprechende Zeitpunkt bei jeder Krankheitsbewertung auf der Grundlage eines Mehrheits- (2/3) Quorums bestimmt.

Studie	Operationalisierung
	Zensierungen Studienteilnehmer, die nach der Erhebung zu Baseline keine weitere klinische Beurteilung hatten, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Studienteilnehmer, die zum Stichtag der Analyse kein MOD-PFS-Ereignis hatten, werden zum Datum der letzten klinischen Krankheitsbeurteilung zensiert. Studienteilnehmer, die z. B. ihre Einverständniserklärung zurückziehen oder die für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen, werden zum Datum der letzten klinischen Krankheitsbeurteilung vor der die Zensierung erforderlich machenden Situation zensiert. *Analyse-Populationen* Die Auswertungen erfolgen innerhalb der ITT-Population. *Auswertungen* Für die Auswertung wird eine stratifizierte Ereigniszeitanalyse durchgeführt. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 2. Datenschnitt: 17.04.2024
Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CHR: Hämatologisch komplettes Ansprechen (Complete Hematologic Response); dl: Deziliter; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); g: Gramm; IABP: Intra-Aortale Ballonpumpe (Intra-Aortic Balloon Pump); IACC: Internationale Konsensuskriterien für die Amyloidose (International Amyloidosis Consensus Criteria); IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee); ITT: Intention To Treat; l: Liter; LVAD: Linksventrikuläres Assistenzsystem (Left Ventricular Assist Device); mg: Milligramm; MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival); PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); ULN: Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response).	

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *MOD-PFS* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Morbidität – *MOD-PFS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [b]	HR [95%-KI] p-Wert [c]	Log-rank p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)					
ANDROMEDA	D-VCd	79/195 (40,5%)	NA [59,34; NA]	0,46 [0,35; 0,62] p<0,0001	<0,0001
	VCd	118/193 (61,1%)	28,42 [19,84; 42,41]		

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min).

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose ; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival); min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS)* im Behandlungsarm 79 Ereignisse (40,5 %) und im Kontrollarm 118 Ereignisse (61,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 28,42 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,46 [0,35; 0,62]; p<0,0001).

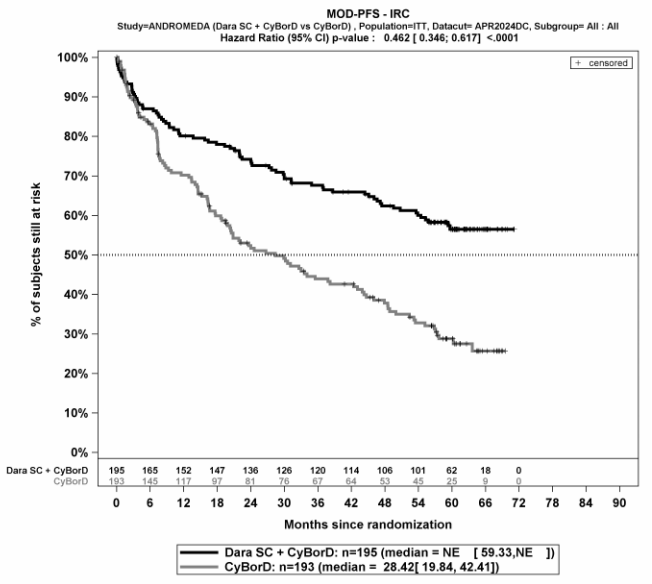


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MOD-PFS*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

Der Endpunkt *MOD-PFS* ist ein kombinierter Endpunkt, der gemäß der Operationalisierung das Eintreten der schweren Organschädigung, der hämatologischen Krankheitsprogression oder des Todes, je nachdem, was zuerst eintritt, berücksichtigt. Für die Auswertung des Endpunktes *MOD-PFS* werden für die einzelnen Komponenten die in der Tabelle 4-27 dargestellten Ereignisraten zugrunde gelegt.

Tabelle 4-27: Anzahl der in die Analyse eingehenden Ereignisse je Komponente des kombinierten Endpunktes *MOD-PFS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANDROMEDA				
Komponenten des MOD-PFS	**D-VCd**	**VCd**	**D-VCd**	**VCd**
	ITT		**Patienten mit MOD-PFS-Ereignis**	
	195	**193**	**79**	**118**
	n/N (%)	**n/N (%)**	**n/N (%)**	**n/N (%)**
Schwere Organschädigung	3/195 (1,5%)	11/193 (5,7%)	3/79 (3,8%) [a]	11/118 (9,3%) [b]
Hämatologische Krankheitsprogression	41/195 (21,0%)	63/193 (32,6%)	41/79 (51,9%)	63/118 (53,4%)
Tod	35/195 (17,9%)	44/195 (22,8%)	35/79 (44,3%)	44/118 (37,2%)

a: Setzt sich zusammen aus einer klinischen Manifestation des Herzversagens und 3 klinischen Manifestationen des Nierenversagens.

b: Setzt sich zusammen aus einer klinischen Manifestation des Herzversagens und 10 klinischen Manifestationen des Nierenversagens.

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

Quelle: Studienbericht 54767414AMY3001 (17)

Die Ereignisse der schweren Organschädigung und des Todes sind in besonderem Maß patientenrelevant, wie in Abschnitt 4.2.5 erläutert wurde. Aus diesem Grund werden die Einzelkomponenten des zusammengesetzten Endpunktes *MOD-PFS* separat und jeweils als Zeit bis zum ersten Ereignis ausgewertet. Dieses ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier (4), das vorsieht, aus einem kombinierten Endpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung einzelne Endpunkte zu ermitteln und zu berechnen. Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen für die Komponenten *Schwere Organschädigung* und *Hämatologische Krankheitsprogression* sind im Folgenden dargestellt.

4.3.1.3.1.2.1.1 Zeit bis zur schweren Organschädigung

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Morbidität – *Zeit bis zur schweren Organschädigung*

Studie	Operationalisierung
ANDROMEDA	*Operationalisierung* Der Endpunkt *Zeit bis zur schweren Organschädigung* ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Eintretens der schweren Organschädigung. Die schwere Organschädigung ist definiert als: • Klinische Manifestation des Herzversagens definiert als Notwendigkeit einer Herztransplantation, eines linksventrikulären Assistenzsystems (LVAD), oder einer intra-aortalen Ballonpumpe (IABP) • Klinische Manifestation des Nierenversagens definiert als Entwicklung einer Nierenerkrankung im Endstadium (Notwendigkeit einer Hämodialyse oder Nierentransplantation) *Zensierungen* Studienteilnehmer, die verstorben sind, bevor ein MOD-Ereignis eingetreten ist, werden zensiert. Studienteilnehmer, bei denen zum Stichtag der Analyse kein MOD-Ereignis eingetreten ist, werden zum Datum der letzten klinischen Krankheitsbeurteilung zensiert. *Analyse-Populationen* Die Auswertungen erfolgen innerhalb der ITT-Population. *Auswertungen* Für die Auswertung wird eine stratifizierte Ereigniszeitanalyse durchgeführt. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 2. Datenschnitt: 17.04.2024
Abkürzungen: IABP: Intra-Aortale Ballonpumpe (Intra-Aortic Balloon Pump); ITT: Intention To Treat; LVAD: Linksventrikuläres Assistenzsystem (Left Ventricular Assist Device); MOD: Schwere Organschädigung (Major Organ Deterioration).	

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zur schweren Organschädigung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]	Log-rank p-Wert[d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)					
ANDROMEDA	D-VCd	3/195 (1,5%)	NA [NA; NA]	0,22 [0,06; 0,79] p=0,0203	0,0110
	VCd	11/193 (5,7%)	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 Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min).

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar (Not Available) ; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur schweren Organschädigung* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (1,5 %) und im Kontrollarm 11 Ereignisse (5,7 %). 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=0,22 [0,06; 0,79]; p=0,0203).

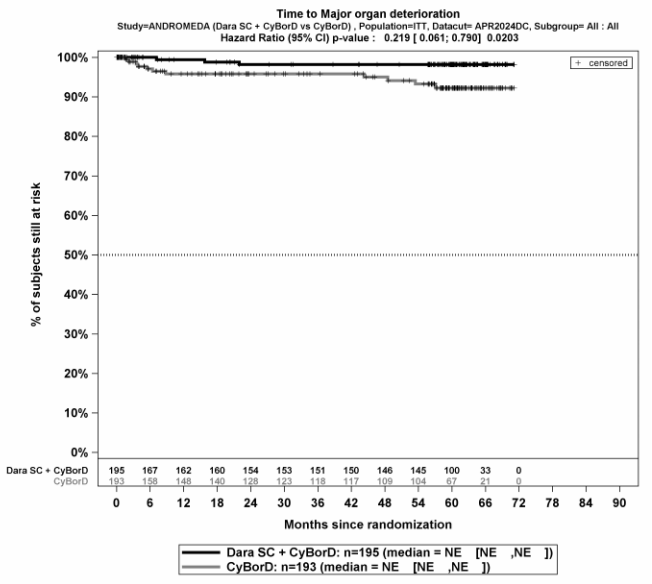


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur schweren Organschädigung*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

4.3.1.3.1.2.1.2 Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Morbidität – *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression*

Studie	Operationalisierung
ANDROMEDA	*Operationalisierung* Der Endpunkt Zeit bis zur *hämatologischen Krankheitsprogression* ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Eintretens der hämatologischen Krankheitsprogression. Die Bewertung der hämatologischen Krankheitsprogression (Progressive Disease, PD) erfolgt durch das IRC gemäß den Internationalen Konsensuskriterien für die Amyloidose (International Amyloidosis Consensus Criteria, IACC) (26). Eine hämatologische Krankheitsprogression liegt vor, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien zutreffen: • Von einer CHR ausgehend: anomale FLC-Ratio (Verdopplung der Leichtketten und Leichtketten >ULN) • Von einer CHR, VGPR oder PR ausgehend: Zunahme des Serum-M-Proteins um 50 % auf einen absoluten Wert des Serum-M-Proteins >0,5 g/dl oder Zunahme des Urin-M-Proteins um 50 % auf einen absoluten Wert des Urin-M-Proteins >200 mg/Tag • Zunahme der beteiligten FLC um >50 % auf >100 mg/l Das IRC besteht aus 3 Ärzten mit klinischer Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der AL-Amyloidose, die jedoch nicht direkt an der Studie beteiligt sind. Der Zweck der Überprüfung durch das IRC besteht darin, eine unabhängige Bewertung sowohl der Krankheitsprogression (hämatologische und Organprogression) als auch des Ansprechens (hämatologisches und Organansprechen) zu ermöglichen, um so eine einheitliche

Studie	Operationalisierung
	Bewertung der Krankheitsprogression und des Ansprechens für alle Studienteilnehmer sicherzustellen. Das IRC erhält keine Informationen hinsichtlich des Studienzentrums oder der Behandlungsgruppe, sondern lediglich ein Profil des Studienteilnehmers, das Informationen zur Hämatologie und zu den Organen (Herz, Nieren und Leber) sowie ein Arbeitsblatt zur Dokumentation pro Besuchsdatum enthält. Bewertungen durch das IRC gelten als verblindet. Für jeden Studienteilnehmer werden das vom IRC bewertete Gesamtansprechen und die Krankheitsprogression sowie der entsprechende Zeitpunkt bei jeder Krankheitsbewertung auf der Grundlage eines Mehrheits- (2/3) Quorums bestimmt. *Zensierungen* Studienteilnehmer, die verstorben sind, bevor eine hämatologische Krankheitsprogression eingetreten ist, werden zensiert. Studienteilnehmer, bei denen zum Stichtag der Analyse keine hämatologische Krankheitsprogression eingetreten ist, werden zum Datum der letzten klinischen Krankheitsbeurteilung zensiert. *Analyse-Populationen* Die Auswertungen erfolgen innerhalb der ITT-Population. *Auswertungen* Für die Auswertung wird eine stratifizierte Ereigniszeitanalyse durchgeführt. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 2. Datenschnitt: 17.04.2024
Abkürzungen: CHR: Hämatologisch komplettes Ansprechen (Complete Hematologic Response); dl: Deziliter; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); g: Gramm; IACC: Internationale Konsensuskriterien für die Amyloidose (International Amyloidosis Consensus Criteria); IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee); ITT: Intention To Treat; l: Liter; mg: Milligramm; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response).	

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]	Log-rank p-Wert[d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)					
ANDROMEDA	D-VCd	41/195 (21,0%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,33; 0,72] p=0,0004	0,0003
	VCd	63/193 (32,6%)	NA [55,20; 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 Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min).

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar (not available); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression* im Behandlungsarm 41 Ereignisse (21,0 %) und im Kontrollarm 63 Ereignisse (32,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,49 [0,33; 0,72]; p=0,0004).

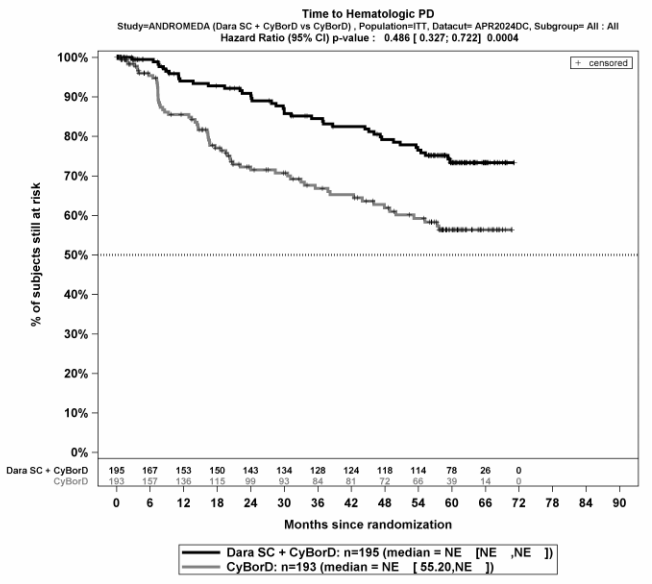


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression*

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

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

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.10.

4.3.1.3.1.2.2 HemPFS – RCT (ergänzend dargestellt)

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Morbidität – *Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (HemPFS)*

Studie	Operationalisierung
ANDROMEDA	*Operationalisierung* Der Endpunkt *Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (HemPFS)* ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der hämatologischen Krankheitsprogression oder des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Bewertung der hämatologischen Krankheitsprogression (Progressive Disease, PD) erfolgt durch ein unabhängiges, verblindetes Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) gemäß den Internationalen Konsensuskriterien für die Amyloidose (International Amyloidosis Consensus Criteria, IACC) (26). Eine hämatologische Krankheitsprogression liegt vor, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien zutreffen: • Von einer CHR ausgehend: anomale FLC-Ratio (Verdopplung der Leichtketten und Leichtketten >ULN) • Von einer CHR, VGPR oder PR ausgehend: Zunahme des Serum-M-Proteins um 50 % auf einen absoluten Wert des Serum-M-Proteins >0,5 g/dl oder Zunahme des Urin-M-Proteins um 50 % auf einen absoluten Wert des Urin-M-Proteins >200 mg/Tag • Zunahme der beteiligten FLC um >50 % auf >100 mg/l Das IRC besteht aus 3 Ärzten mit klinischer Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der AL-Amyloidose, die jedoch nicht direkt an der Studie beteiligt sind. Der Zweck der Überprüfung durch das IRC besteht darin, eine unabhängige Bewertung sowohl der Krankheitsprogression (hämatologische und Organprogression) als auch des Ansprechens (hämatologisches und Organansprechen) zu ermöglichen, um so eine einheitliche Bewertung der Krankheitsprogression und des Ansprechens für alle Studienteilnehmer sicherzustellen. Das IRC erhält keine Informationen hinsichtlich des Studienzentrums oder der Behandlungsgruppe, sondern lediglich ein Profil des Studienteilnehmers, das Informationen zur Hämatologie und zu den Organen (Herz, Nieren und Leber) sowie ein Arbeitsblatt zur Dokumentation pro Besuchsdatum enthält. Bewertungen durch das IRC gelten als verblindet. Für jeden Studienteilnehmer werden das vom IRC bewertete Gesamtansprechen und die Krankheitsprogression sowie der entsprechende Zeitpunkt bei jeder Krankheitsbewertung auf der Grundlage eines Mehrheits- (2/3) Quorums bestimmt. *Zensierungen* Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung vor Eintritt einer hämatologischen Krankheitsprogression zurückziehen, werden zum Datum der letzten hämatologischen Krankheitsbeurteilung vor Zurückziehen der Einverständniserklärung zensiert. Studienteilnehmer, die für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen („lost to Follow-up"), werden zum Datum der letzten hämatologischen Krankheitsbeurteilung, bevor sie für eine Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung standen, zensiert. Studienteilnehmer, die kein HemPFS-Ereignis haben und zum Stichtag der Analyse noch leben, werden zum Datum der letzten hämatologischen Krankheitsbeurteilung zensiert. Studienteilnehmer, die nach der Erhebung zu Baseline keine weitere hämatologische Krankheitsbeurteilung haben, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

Studie	Operationalisierung
	Studienteilnehmer, die infolge eines suboptimalen hämatologischen Ansprechens oder einer Verschlechterung der Organfunktion vor Eintreten einer hämatologischen Krankheitsprogression eine nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie beginnen, werden zum Beginn der nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie nicht zensiert. *Analyse-Populationen* Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population. *Auswertungen* Für die Auswertung wird eine stratifizierte Ereigniszeitanalyse durchgeführt. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 2. Datenschnitt: 17.04.2024
Abkürzungen: CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematological Response); dl: Deziliter; FLC: freie Leichtketten (Free Light Chain); g: Gramm; HemPFS: Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (Hematologic Progression Free Survival); IACC: Internationalen Konsensuskriterien für die Amyloidose (International Amyloidosis Consensus Criteria); IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee); ITT: Intention To Treat; l: Liter; mg: Milligramm; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response).	

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *HemPFS* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial

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

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Morbidität – *HemPFS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [b]	HR [95%-KI] p-Wert [c]	Log-rank p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)					
ANDROMEDA	D-VCd	79/195 (40,5%)	NA [59,34; NA]	0,49 [0,37; 0,66] p<0,0001	<0,0001
	VCd	113/193 (58,5%)	30,59 [20,57; 42,41]		

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min).

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar (Not Available); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (HemPFS)* im Behandlungsarm 79 Ereignisse (40,5 %) und im Kontrollarm 113 Ereignisse (58,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 30,59 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,49 [0,37; 0,66]; p<0,0001).

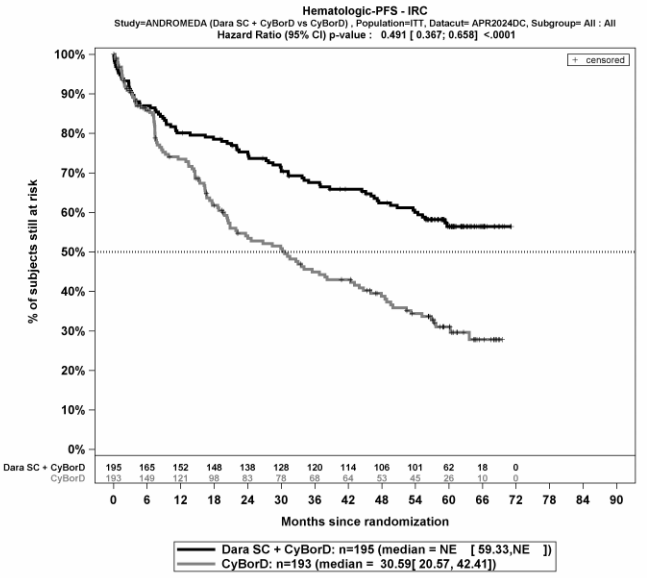


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *HemPFS*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

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

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.10.

4.3.1.3.1.2.3 Erreichen des CHR – RCT (ergänzend dargestellt)

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Morbidität –*Erreichen des CHR*

Studie	Operationalisierung
ANDROMEDA	*Operationalisierung* Die Bewertung des CHR erfolgt durch ein unabhängiges, verblindetes Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC). Ein CHR ist wie folgt definiert (26, 97-99): • Negative Immunfixation im Serum und Urin und • Normalisierung des Spiegels und der Ratio der freien Leichtketten • wenn der Spiegel der beteiligten freien Leichtketten (iFLC) niedriger ist als der obere Grenzwert (ULN), ist eine Normalisierung des Spiegels der unbeteiligten freien Leichtketten (uFLC) und der FLC-Ratio bei der Bestimmung des CHR nicht erforderlich. Studienteilnehmer mit einer positiven Immunfixationselektrophorese im Serum und mit einer mittels Immunfixationselektrophorese bestätigter Daratumumab-Interferenz, die alle anderen klinischen Kriterien für ein CHR erfüllen, werden als Studienteilnehmer mit einem CHR betrachtet. Das IRC besteht aus 3 Ärzten mit klinischer Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der AL-Amyloidose, die jedoch nicht direkt an der Studie beteiligt sind. Der Zweck der Überprüfung durch das IRC besteht darin, eine unabhängige Bewertung sowohl der Krankheitsprogression (hämatologische und Organprogression) als auch des Ansprechens (hämatologisches und Organansprechen) zu ermöglichen, um so eine einheitliche Bewertung der Krankheitsprogression und des Ansprechens für alle Studienteilnehmer sicherzustellen. Das IRC erhält keine Informationen hinsichtlich des Studienzentrums oder der Behandlungsgruppe, sondern lediglich ein Profil des Studienteilnehmers, das Informationen zur Hämatologie und zu den Organen (Herz, Nieren und Leber) sowie ein Arbeitsblatt zur Dokumentation pro Besuchsdatum enthält. Bewertungen durch das IRC gelten als verblindet. Für jeden Studienteilnehmer werden das vom IRC bewertete Gesamtansprechen und die Krankheitsprogression sowie der entsprechende Zeitpunkt bei jeder Krankheitsbewertung auf der Grundlage eines Mehrheits- (2/3) Quorums bestimmt. *Analyse-Populationen* Die Auswertungen erfolgen innerhalb der ITT-Population. *Auswertungen* Für die Auswertung werden stratifizierte Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Es wird mittels eines Cox Proportional Hazard-Modells das Hazard Ratio (HR) berechnet. Zusätzlich werden stratifizierte Analysen für 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. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 2. Datenschnitt: 17.04.2024

Studie	Operationalisierung
Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CHR: Hämatologisches komplettes Ansprechen (Complete Hematologic Response); FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); HR: Hazard Ratio; iFLC: beteiligte freie Leichtketten (involved Free Light Chain); IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; uFLC: unbeteiligte freie Leichtketten (uninvolved Free Light Chain); ULN: oberer Grenzwert (upper limit of normal).	

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *Erreichen des CHR* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

Studie	Behandlungsarm	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]	Log-rank p-Wert [e]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
ANDROMEDA	D-VCd	124/195 (63,6%)	3,09 [2,76; 3,98]	4,14 [2,70; 6,35] p<0,0001	2,15 [1,69; 2,74] p<0,0001	34,00% [24,60%; 43,30%] p<0,0001	2,51 [1,77; 3,57] p<0,0001	<0,0001
	VCd	57/193 (29,5%)	9,69 [5,62; 17,97]					

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl=60 ml/min). Ein HR >1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

d: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl =60 ml/min). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl =60 ml/min).

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CHR: Hämatologisches komplettes Ansprechen (Complete Hematological Response); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar (Not Available); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Erreichen des CHR* im Behandlungsarm 124 Ereignisse (63,6 %) und im Kontrollarm 57 Ereignisse (29,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,09 Monate im Behandlungsarm und 9,69 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=2,51 [1,77; 3,57]; p<0,0001).

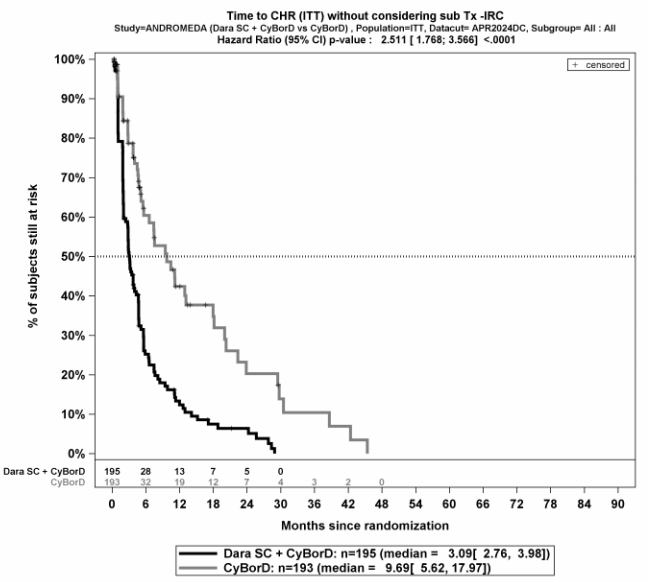


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen des CHR*, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

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

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.10.

4.3.1.3.1.2.4 Erreichen des Organansprechens – 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 – *Erreichen des Organansprechens*

Studie	Operationalisierung
ANDROMEDA	*Operationalisierung* Die Bewertung des kardialen Ansprechens erfolgt durch ein unabhängiges, verblindetes Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC). Ein kardiales Ansprechen ist wie folgt definiert (26): • NT-proBNP-Ansprechen (Abnahme um >30 % und um >300 ng/l bei Studienteilnehmern mit NT-proBNP ≥650 ng/l zu Baseline) oder • Besserung des NYHA-Stadiums (Abnahme um ≥2 Klassen bei Studienteilnehmern mit NYHA-Stadium III oder IV zu Baseline) Die Bewertung des renalen Ansprechens erfolgt durch ein verblindetes IRC. Ein renales Ansprechen ist wie folgt definiert (32): • Abnahme um ≥30 % der Proteinurie oder Rückgang der Proteinurie unter 0,5 g/24 Stunden in Abwesenheit einer renalen Progression Die Bewertung des hepatischen Ansprechens erfolgt durch ein verblindetes IRC. Ein hepatisches Ansprechen ist wie folgt definiert (26): • 50 %ige Abnahme des Wertes der über den Normbereich erhöhten alkalischen Phosphatase Das IRC besteht aus 3 Ärzten mit klinischer Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der AL-Amyloidose, die jedoch nicht direkt an der Studie beteiligt sind. Der Zweck der Überprüfung durch das IRC besteht darin, eine unabhängige Bewertung sowohl der Krankheitsprogression (hämatologische und Organprogression) als auch des Ansprechens (hämatologisches und Organansprechen) zu ermöglichen, um so eine einheitliche Bewertung der Krankheitsprogression und des Ansprechens für alle Studienteilnehmer sicherzustellen. Das IRC erhält keine Informationen hinsichtlich des Studienzentrums oder der Behandlungsgruppe, sondern lediglich ein Profil des Studienteilnehmers, das Informationen zur Hämatologie und zu den Organen (Herz, Nieren und Leber) sowie ein Arbeitsblatt zur Dokumentation pro Besuchsdatum enthält. Bewertungen durch das IRC gelten als verblindet. Für jeden Studienteilnehmer werden das vom IRC bewertete Gesamtansprechen und die Krankheitsprogression sowie der entsprechende Zeitpunkt bei jeder Krankheitsbewertung auf der Grundlage eines Mehrheits- (2/3) Quorums bestimmt. *Analyse-Populationen* Die Auswertungen erfolgen innerhalb der ITT-Population. *Auswertungen* Für die Auswertung werden stratifizierte Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Es wird mittels eines Cox Proportional Hazard-Modells das Hazard Ratio (HR) berechnet. Zusätzlich werden stratifizierte Analysen für 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. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 2. Datenschnitt: 17.04.2024

Studie	Operationalisierung
Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee); l: Liter; ng: Nanogramm; NT-proBNP: N-terminales pro-Hormon des B-Typ Natriuretischen Peptids (N-terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide); NYHA: New York Heart Association; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.	

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 – *Erreichen des Organansprechens* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Organansprechens für die Endpunkte *Erreichen des kardialen Ansprechens, Erreichen des renalen Ansprechens* und *Erreichen des hepatischen Ansprechens* erfolgt durch ein unabhängiges, verblindetes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber für die Endpunkte *Erreichen des kardialen Ansprechens, Erreichen des renalen Ansprechens* und *Erreichen des hepatischen Ansprechens* verblindet. Die Endpunkte *Erreichen des kardialen Ansprechens, Erreichen des renalen Ansprechens* und *Erreichen des hepatischen Ansprechens* werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für die Endpunkte *Erreichen des kardialen Ansprechens, Erreichen des renalen Ansprechens* und *Erreichen des hepatischen Ansprechens* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte *Erreichen des kardialen Ansprechens, Erreichen des renalen Ansprechens* und *Erreichen des hepatischen Ansprechens* ist in der Studie

ANDROMEDA als niedrig anzusehen. Die Endpunkte *Erreichen des kardialen Ansprechens, Erreichen des renalen Ansprechens* und *Erreichen des hepatischen Ansprechens* sind in der Studie ANDROMEDA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Erreichen des Organansprechens *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 – *Erreichen des Organansprechens* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	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]	Log-rank p-Wert [e]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Erreichen des kardialen Ansprechens								
ANDROMEDA	D-VCd	75/195 (38,5%)	7,42 [4,67; 9,96]	2,03 [1,27; 3,24] p=0,0028	1,52 [1,15; 2,01] p=0,0033	13,30% [4,70%; 21,90%] p=0,0025	1,92 [1,32; 2,79] p=0,0006	0,0005
	VCd	49/193 (25,4%)	NA [11,37; NA]					
Erreichen des renalen Ansprechens								
ANDROMEDA	D-VCd	96/195 (49,2%)	2,40 [1,91; 4,63]	2,47 [1,60; 3,79] p<0,0001	1,70 [1,32; 2,21] p<0,0001	20,30% [11,00%; 29,70%] p<0,0001	2,38 [1,69; 3,35] p<0,0001	<0,0001
	VCd	55/193 (28,5%)	18,46 [11,76; NA]					
Erreichen des hepatischen Ansprechens								
ANDROMEDA	D-VCd	6/195 (3,1%)	9,49 [0,99; NA]	2,03 [0,50; 8,23] p=0,3101	2,00 [0,51; 7,84] p=0,3202	1,60% [-1,40%; 4,60%] p=0,3099	3,34 [0,31; 36,08] p=0,3204	0,2999
	VCd	3/193 (1,6%)	NA [10,61; NA]					

Studie	Behandlungsarm	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]	Log-rank p-Wert [e]

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl =60 ml/min). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an

d: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl =60 ml/min). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl =60 ml/min).

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar (Not Available); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Erreichen des kardialen Ansprechens* im Behandlungsarm 75 Ereignisse (38,5 %) und im Kontrollarm 49 Ereignisse (25,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,42 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,92 [1,32; 2,79]; p=0,0006).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Erreichen des renalen Ansprechens* im Behandlungsarm 96 Ereignisse (49,2 %) und im Kontrollarm 55 Ereignisse (28,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,40 Monate im Behandlungsarm und 18,46 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=2,38 [1,69; 3,35]; p<0,0001).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Erreichen des hepatischen Ansprechens* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (3,1 %) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (1,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,49 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,34 [0,31; 36,08]; p=0,3204).

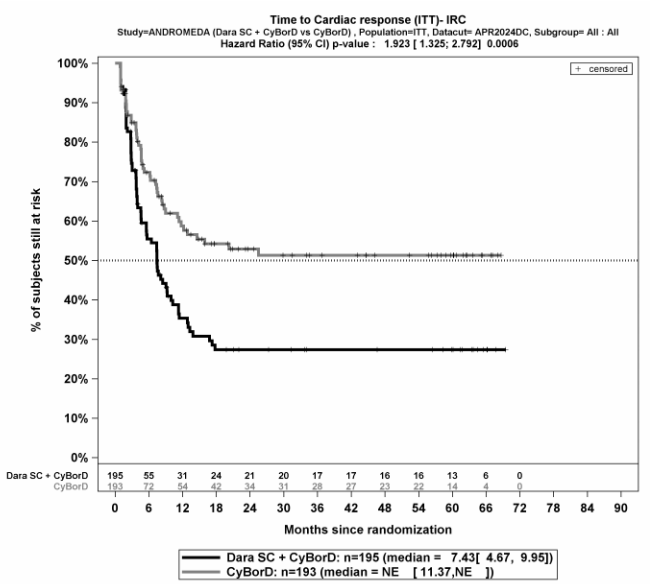


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen des kardialen Ansprechens*, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

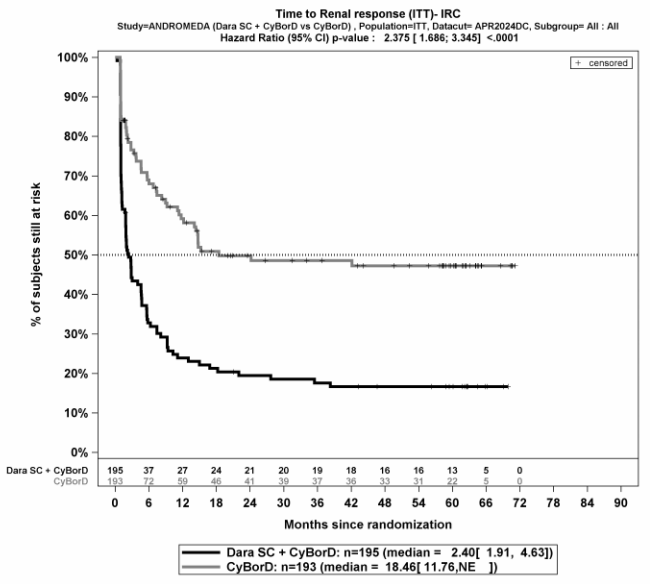


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen des renalen Ansprechens*, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

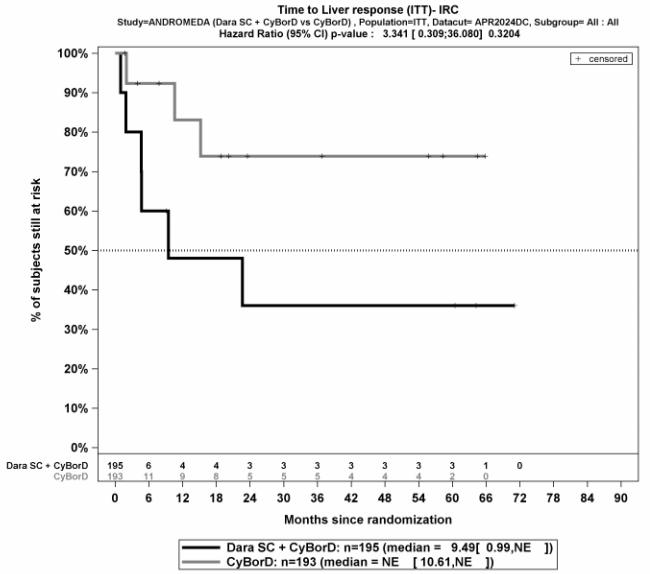


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen des hepatischen Ansprechens*, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

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

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.10.

4.3.1.3.1.2.5 Erreichen der Organprogression – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Morbidität – *Erreichen der Organprogression*

Studie	Operationalisierung
ANDROMEDA	*Operationalisierung* Die Feststellung der kardialen Progression erfolgt durch ein unabhängiges, verblindetes Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) Eine kardiale Progression ist wie folgt definiert (26): • NT-proBNP-Progression (Zunahme um >30 % und um >300 ng/l) (Bei Patienten mit fortschreitender Verschlechterung der Nierenfunktion kann keine NT-proBNP-Progression ermittelt werden) oder • cTn-Progression (Zunahme um ≥33 %) oder • Progression der Ejektionsfraktion (Abnahme um ≥10 %) Die Feststellung der renalen Progression erfolgt durch ein verblindetes IRC. Eine renale Progression ist wie folgt definiert (32): • Abnahme um ≥25 % der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) Die Feststellung der hepatischen Progression erfolgt durch ein verblindetes IRC. Eine hepatische Progression ist wie folgt definiert (26): • 50 %ige Zunahme der alkalischen Phosphatase oberhalb des niedrigsten Wertes Das IRC besteht aus 3 Ärzten mit klinischer Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der AL-Amyloidose, die jedoch nicht direkt an der Studie beteiligt sind. Der Zweck der Überprüfung durch das IRC besteht darin, eine unabhängige Bewertung sowohl der Krankheitsprogression (hämatologische und Organprogression) als auch des Ansprechens (hämatologisches und Organansprechen) zu ermöglichen, um so eine einheitliche Bewertung der Krankheitsprogression und des Ansprechens für alle Studienteilnehmer sicherzustellen. Das IRC erhält keine Informationen hinsichtlich des Studienzentrums oder der Behandlungsgruppe, sondern lediglich ein Profil des Studienteilnehmers, das Informationen zur Hämatologie und zu den Organen (Herz, Nieren und Leber) sowie ein Arbeitsblatt zur Dokumentation pro Besuchsdatum enthält. Bewertungen durch das IRC gelten als verblindet. Für jeden Studienteilnehmer werden das vom IRC bewertete Gesamtansprechen und die Krankheitsprogression sowie der entsprechende Zeitpunkt bei jeder Krankheitsbewertung auf der Grundlage eines Mehrheits- (2/3) Quorums bestimmt. *Zensierungen* Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung vor Eintritt einer Organprogression zurückziehen, werden zum Datum der letzten Organuntersuchung vor Zurückziehen der Einverständniserklärung zensiert. Studienteilnehmer, die für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen („lost to Follow-up“), werden zum Datum der letzten Organuntersuchung, bevor sie für eine Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung standen, zensiert.

Studie	Operationalisierung
	Studienteilnehmer, die keine Organprogression erfahren haben und zum Stichtag der Analyse noch leben, werden zum Datum der letzten Organuntersuchung zensiert. Studienteilnehmer, die nach der Erhebung zu Baseline keine weitere Organuntersuchung haben, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. *Analyse-Populationen* Die Auswertungen erfolgen innerhalb der ITT-Population. *Auswertungen* Für die Auswertung werden stratifizierte Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Es wird mittels eines Cox Proportional Hazard-Modells das Hazard Ratio (HR) berechnet. Zusätzlich werden stratifizierte Analysen für 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. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 2. Datenschnitt: 17.04.2024
Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; cTn: kardiales Troponin (cardiac Troponin); eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate); HR: Hazard Ratio; IRC: Unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; ng: Nanogramm; NT-proBNP: N-terminales pro-Hormon des B-Typ Natriuretischen Peptids (N-terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.	

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *Erreichen der Organprogression* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Morbidität – *Erreichen der Organprogression* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	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]	Log-rank p-Wert [e]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Erreichen der kardialen Progression								
ANDROMEDA	D-VCd	58/195 (29,7%)	48,46 [38,70; NA]	0,96 [0,60; 1,53] p=0,8591	0,98 [0,74; 1,30] p=0,8585	-0,8% [-9,3% ; 7,8%] p=0,8587	0,60 [0,41; 0,88] p=0,0086	0,0077
	VCd	60/193 (31,1%)	26,02 [17,74; 40,08]					
Erreichen der renalen Progression								
ANDROMEDA	D-VCd	40/195 (20,5%)	NA [53,39; NA]	0,83 [0,51; 1,34] p=0,4315	0,862 [0,60; 1,30] p=0,4344	-3,3% [-11,6%; 5,0%] p=0,4347	0,51 [0,33; 0,80] p=0,0029	0,0024
	VCd	46/193 (23,8%)	32,53 [16,33; NA]					
Erreichen der hepatischen Progression								
ANDROMEDA	D-VCd	7/195 (3,6%)	NA [6,24; NA]	1,43 [0,45; 4,56] p=0,5415	1,42 [0,46; 4,36] p=0,5442	1,1% [-2,4%; 4,5%] p=0,5434	1,46 [0,33; 6,43] p=0,6165	0,6148
	VCd	5/193 (2,6%)	NA [6,37; NA]					

Studie	Behandlungsarm	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]	Log-rank p-Wert [e]

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl =60 ml/min). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an

d: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl =60 ml/min). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl =60 ml/min).

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar (Not Available); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Erreichen der kardialen Progression* im Behandlungsarm 58 Ereignisse (29,7 %) und im Kontrollarm 60 Ereignisse (31,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 48,46 Monate im Behandlungsarm und 26,02 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,60 [0,41; 0,88]; p=0,0086).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Erreichen der renalen Progression* im Behandlungsarm 40 Ereignisse (20,5 %) und im Kontrollarm 46 Ereignisse (23,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 32,53 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,51 [0,33; 0,80]; p=0,0029).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Erreichen der hepatischen Progression* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (3,6 %) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (2,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,46 [0,33; 6,43]; p=0,6165)

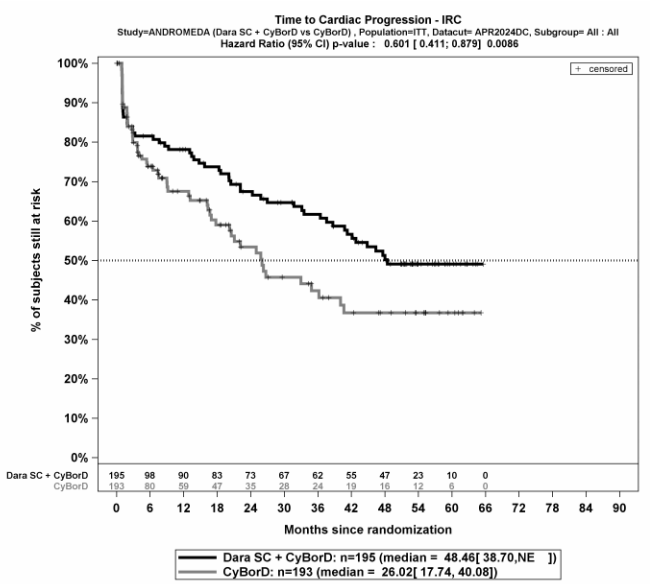


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen der kardialen Progression*, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

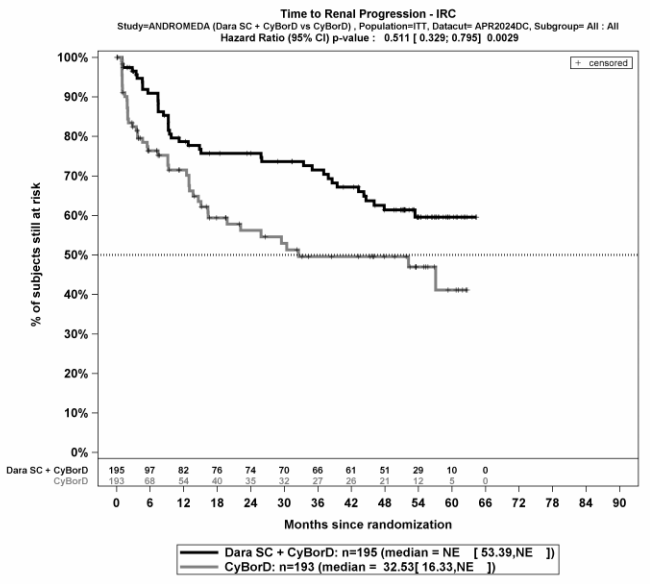


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen der renalen Progression*, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

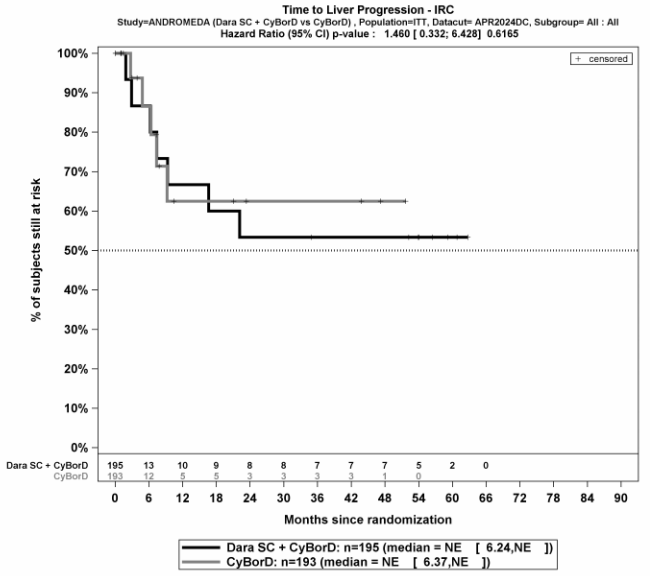


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen der hepatischen Progression*, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.10.

4.3.1.3.1.2.6 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 4-46: Operationalisierung von Morbidität – *EQ-5D VAS*

Studie	Operationalisierung
ANDROMEDA	*Operationalisierung* Das Instrument EQ-5D-5L ist ein generisches Messinstrument zur patientenberichteten Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt, einem deskriptiven Teil bestehend aus 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz, Angst) mit je 5 Antwortmöglichkeiten und einer visuellen Analogskala zum Gesundheitszustand. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Dossier nicht präsentiert, da er nur populationsbezogen interpretierbar ist. *EQ-5D VAS:* Die EQ-5D VAS ist eine visuelle Analogskala im Standardlayout einer vertikalen Skala mit einem Wertebereich von 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand). Dabei werden die Befragten gebeten, ihren eigenen aktuellen Gesundheitszustand auf der Skala einzuschätzen. Die Änderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. *Erhebungszeitpunkte* Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments EQ-5D-5L und damit auch der EQ-5D VAS durch den Studienteilnehmer sind (jeweils bis zu 4 Tage vor jeglicher Studienmedikation und vor allen anderen Prozeduren): • Zyklus 1 Tag 1 (Baseline) • Zyklus 2-6 Tag 1 • Zyklus 7+: alle 8 Wochen (D-VCd-Arm) • 30 Tage nach Behandlungsende (±3 Tage) • zum Start einer nachfolgenden Therapie • alle 6 Monate bis zum Erreichen von MOD-PFS • 16 Wochen nach MOD-PFS (±14 Tage) • 32 Wochen nach MOD-PFS (±14 Tage) *Analyse-Populationen* Die Auswertungen erfolgen innerhalb der ITT-Population.

Studie	Operationalisierung
	Auswertungen Die Veränderungen werden im zeitlichen Verlauf sowie durch Responderanalysen dargestellt. Für die Responderanalysen werden stratifizierte Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Es wird mittels eines Cox Proportional Hazard-Modells das Hazard Ratio (HR) berechnet. Zusätzlich werden stratifizierte Analysen für 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. Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird als Responsekriterium für die Responderanalysen 15 % der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments (hier: Schwellenwert ≥15 Punkte) verwendet. Es wird die Veränderung in Form einer Verbesserung bzw. Verschlechterung sowie in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in der EQ-5D VAS um den Schwellenwert ≥15 Punkte berichtet. Die Veränderung wird als erstmalig auftretende Veränderung präsentiert. Studienteilnehmer, die infolge einer Krankheitsprogression verstorben sind, werden abweichend vom SAP nicht als Studienteilnehmer mit einem Ereignis für Verschlechterung gewertet. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 2. Datenschnitt: 17.04.2024
Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; HR: Hazard Ratio; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens 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 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *EQ-5D VAS* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EQ-5D-5L vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt *EQ-5D VAS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EQ-5D VAS* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EQ-5D VAS* für die Studie ANDROMEDA weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EQ-5D-5L untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Studienteilnehmer. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie ANDROMEDA für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-48 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EQ-5D VAS* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EQ-5D-5L aus der ITT-Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie ANDROMEDA für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-48 dargestellt.

In Tabelle 4-48 werden die Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EQ-5D-5L dargestellt.

Tabelle 4-48: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EQ-5D-5L für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt

ANDROMEDA								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				**Rücklaufquoten ITT-Population**			
	D-VCd		**VCd**		**D-VCd**		**VCd**	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	195		193		195		193	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mindestens einem Verlaufswert			
					169 (86,7%)		167 (86,5%)	
	Anzahl Fragebögen				**Anzahl Fragebögen**			
	Erwartet n	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**
Baseline	195	178 (91,3%)	193	177 (91,7%)	195	178 (91,3%)	193	177 (91,7%)
Zyklus 2 Tag 1	186	158 (84,9%)	189	159 (84,1%)	186	158 (84,9%)	189	159 (84,1%)
Zyklus 3 Tag 1	183	155 (84,7%)	180	150 (83,3%)	183	155 (84,7%)	180	150 (83,3%)
Zyklus 4 Tag 1	181	147 (81,2%)	178	141 (79,2%)	181	147 (81,2%)	178	141 (79,2%)
Zyklus 5 Tag 1	175	145 (82,9%)	176	126 (71,6%)	175	145 (82,9%)	176	126 (71,6%)
Zyklus 6 Tag 1	173	144 (83,2%)	175	117 (66,9%)	173	144 (83,2%)	175	117 (66,9%)
Zyklus 7 Tag 1	170	132 (77,6%)	173		170	132 (77,6%)	173	
Zyklus 9 Tag 1	170	122 (71,8%)	170		170	122 (71,8%)	170	
Zyklus 11 Tag 1	168	120 (71,4%)	168		168	120 (71,4%)	168	
Zyklus 13 Tag 1	166	116 (69,9%)	167		166	116 (69,9%)	167	
Zyklus 15 Tag 1	166	117 (70,5%)	165		166	117 (70,5%)	165	
Zyklus 17 Tag 1	166	118 (71,1%)	163		166	118 (71,1%)	163	

ANDROMEDA								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VCd		VCd		D-VCd		VCd	
Zyklus 19 Tag 1	166	112 (67,5%)	160		166	112 (67,5%)	160	
Zyklus 21 Tag 1	165	108 (65,5%)	157		165	108 (65,5%)	157	
Zyklus 23 Tag 1	164	106 (64,6%)	155		164	106 (64,6%)	155	
Behandlungs-ende					162	138 (85,2%)	167	147 (88,0%)
16 Wochen nach MOD-PFS					152	15 (9,9%)	135	34 (25,2%)
32 Wochen nach MOD-PFS					152	18 (11,8%)	137	35 (25,5%)
8 Wochen nach Behandlungs-ende					149	2 (1,3%)	128	7 (5,5%)
Follow-up 1					155	106 (68,4%)	144	90 (62,5%)
Follow-up 2					153	94 (61,4%)	135	77 (57,0%)
Follow-up 3					153	86 (56,2%)	133	65 (48,9%)
Follow-up 4					152	85 (55,9%)	131	56 (42,7%)
Follow-up 5					152	81 (53,3%)	130	46 (35,4%)
Follow-up 6					149	69 (46,3%)	130	49 (37,7%)
Follow-up 7					149	35 (23,5%)	130	40 (30,8%)
Follow-up 8					149	16 (10,7%)	128	33 (25,8%)
Survival Follow-up 1					149	2 (1,3%)	128	2 (1,6%)
Survival Follow-up 3					149		127	1 (0,8%)
Survival Follow-up 4					149		127	1 (0,8%)

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

ANDROMEDA				
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung		Rücklaufquoten ITT-Population	
	D-VCd	VCd	D-VCd	VCd
Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; ITT: Intention To Treat; MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)				

In der Population unter Behandlung ist die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline (Zyklus 1 Tag 1) in beiden Armen oberhalb von 90 % (91,3 % im D-VCd-Arm, 91,2 % im VCd-Arm). Im D-VCd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 23 Tag 1 bei oder oberhalb von 80 %. Im VCd-Arm ist die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 Tag 1 oberhalb von 90 %. Ab Zyklus 7 Tag 1 ist die Rücklaufquote im VCd-Arm bei 0 %, da die maximale Therapiedauer für diesen Therapiearm erreicht wurde.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (91,3 % im D-VCd-Arm, 91,7 % im VCd-Arm). Im D-VCd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 11 Tag 1 oberhalb von 70 %, um danach auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im VCd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 5 Tag 1 oberhalb von 70 %, um danach auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Im D-VCd-Arm ist für 167 Studienteilnehmer (86,5 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EQ-5D-5L vorhanden, für den VCd-Arm ist dieses für 169 Studienteilnehmer (86,7 %) der Fall. Somit sind in beiden Armen insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (2. Datenschnitt: D-VCd: 21,3 Monate, VCd: 5,3 Monate). Während D-VCd bis zum Eintritt des MOD-PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über 6 Zyklen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern sind für das Instrument EQ-5D-5L unterschiedlich (2. Datenschnitt: D-VCd: 34,55 Monate, VCd: 6,24 Monate).

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

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

EQ-5D VAS – Verlaufswerte

In der Tabelle 4-49 sind die erhaltenen Werte für das Instrument EQ-5D VAS im Studienverlauf angegeben.

Tabelle 4-49: Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANDROMEDA						
EQ 5D VAS	**D-VCd**			**VCd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	195			193		
Baseline	178	63,48	22,42	176	66,73	20,17
Zyklus 2 Tag 1	153	62,41	19,45	156	63,22	20,07
Zyklus 3 Tag 1	150	60,25	19,92	146	63,40	19,46
Zyklus 4 Tag 1	145	62,65	19,47	137	63,70	20,32
Zyklus 5 Tag 1	141	64,77	19,22	125	61,64	21,73
Zyklus 6 Tag 1	139	65,29	19,57	110	65,51	21,11
Zyklus 7 Tag 1	127	65,90	19,78			
Zyklus 9 Tag 1	118	68,53	19,17			
Zyklus 11 Tag 1	117	70,72	18,13			
Zyklus 13 Tag 1	112	71,13	18,84			
Zyklus 15 Tag 1	109	72,61	17,13			
Zyklus 17 Tag 1	114	74,60	15,01			
Zyklus 19 Tag 1	107	72,61	17,99			
Zyklus 21 Tag 1	100	74,22	17,64			
Zyklus 23 Tag 1	102	73,94	15,80			

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

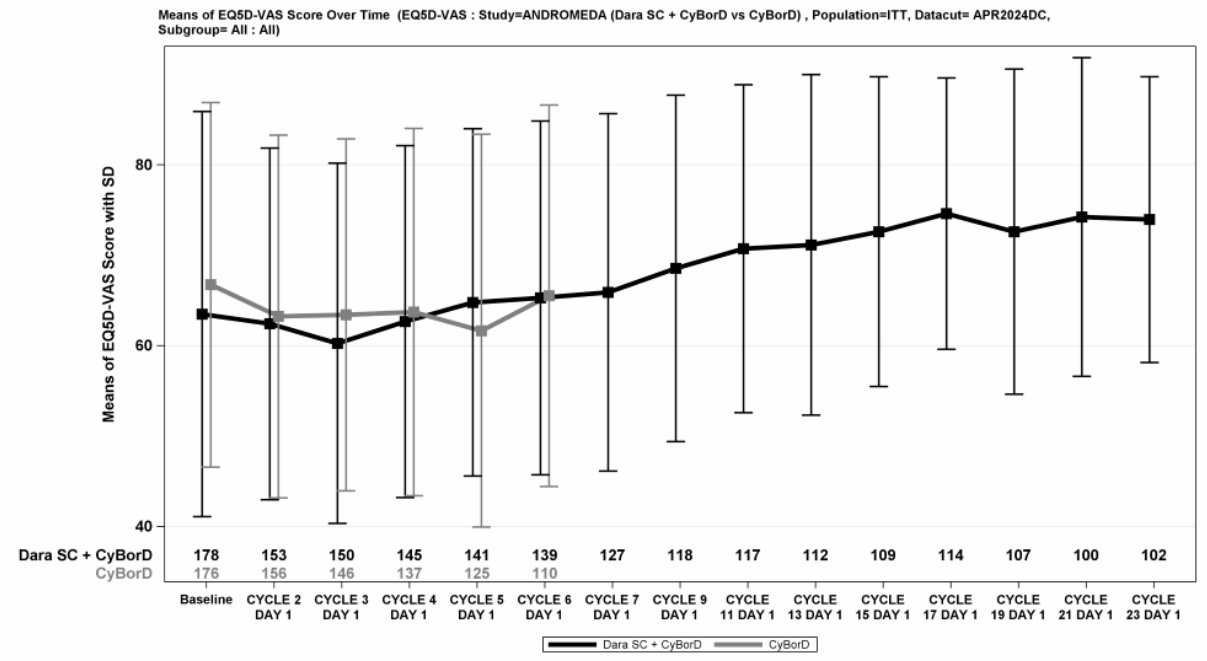


Abbildung 4-16: Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D VAS – Responderanalysen

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Morbidität – *EQ-5D VAS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Verbesserung – Schwellenwert ≥15 Punkte								
ANDROMEDA	83/195 (42,6%)	23,00 [11,20; NA]	56/193 (29,0%)	46,75 [28,55; NA]	1,83 [1,20; 2,79] p=0,0052	1,47 [1,12; 1,93] p=0,0060	13,50% [4,10%; 22,90%] p=0,0047	1,44 [1,02; 2,04] p=0,0403
Verschlechterung – Schwellenwert ≥15 Punkte								
ANDROMEDA	90/195 (46,2%)	17,61 [4,96; 59,17]	86/193 (44,6%)	6,24 [3,75; NA]	1,07 [0,72; 1,58] p=0,7439	1,04 [0,83; 1,29] p=0,7442	1,70% [-8,40%; 11,70%] p=0,7446	0,93 [0,68; 1,26] p=0,6267

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Verbesserung: Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an. Verschlechterung: Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Verbesserung: Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an. Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EQ 5D: EuroQoL 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar (Not Available); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)								

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS – Verbesserung Schwellenwert ≥15 Punkte* im Behandlungsarm 83 Ereignisse (42,6 %) und im Kontrollarm 56 Ereignisse (29,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,83 [1,20; 2,79]; p=0,0052), das Relative Risiko (RR=1,47 [1,12; 1,93]; p=0,0060) und die Risikodifferenz (RD=13,50 % [4,10 %; 22,90 %]; p=0,0047) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 23,00 Monate im Behandlungsarm und 46,75 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,44 [1,02; 2,04]; p=0,0403).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS – Verschlechterung Schwellenwert ≥15 Punkte* im Behandlungsarm 90 Ereignisse (46,2 %) und im Kontrollarm 86 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 17,61 Monate im Behandlungsarm und 6,24 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,68; 1,26]; p=0,6267)

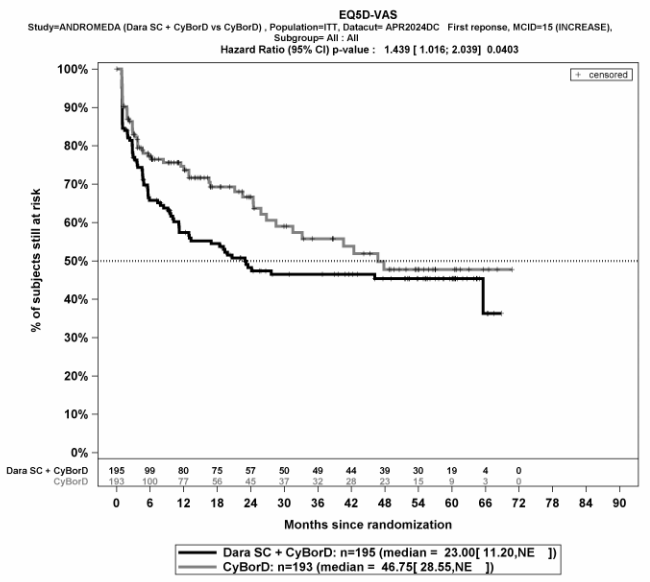


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Verbesserung – Schwellenwert ≥15 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

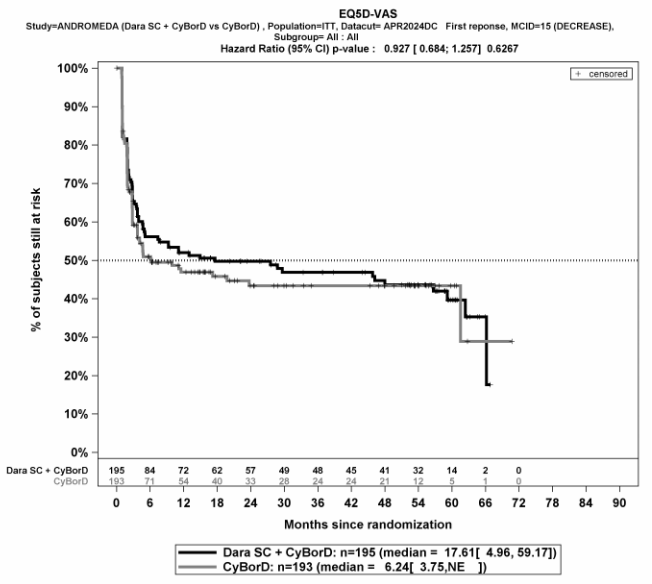


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥15 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

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

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.10.

4.3.1.3.1.2.7 EORTC QLQ-C30 – RCT

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen*

Studie	Operationalisierung
ANDROMEDA	*Operationalisierung* Das Instrument EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur patientenberichteten Erhebung von Lebensqualität und Symptomen. Das Instrument EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden. Symptomskalen: • Multi-Item-Symptomskalen o Fatigue (3 Fragen) o Übelkeit/Erbrechen (2 Fragen) o Schmerz (2 Fragen) • Single-Item Symptomskalen o Dyspnoe o Insomnie o Appetitlosigkeit o Obstipation o Diarrhö o Finanzielle Schwierigkeiten Die Symptomskalen werden den Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Das Single-Item Finanzielle Schwierigkeiten ist im Kontext der frühen Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher nicht dargestellt (84). Funktionsskalen: • Rollenfunktion (2 Fragen) • Emotionale Funktion (4 Fragen) • Physische Funktion (5 Fragen) • Kognitive Funktion (2 Fragen) • Soziale Funktion (2 Fragen) Zusätzlich bilden zwei Fragen die Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand. Diese und die Funktionsskalen werden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Das Instrument enthält 28 Elemente mit einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte). Zwei zusätzliche Elemente verwenden 7 Antwortoptionen: 1 = Sehr schlecht, bis 7 = Ausgezeichnet (1 bis 7 Punkte). Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (50) in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Bewertung bedeutet eine höhere (bessere) Gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptomniveau. *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen:* Eine niedrigere Punktzahl in den Symptomskalen ist mit einer Verbesserung der Symptome zu interpretieren. Die Änderung in den Symptomskalen unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline.

Studie	Operationalisierung
	Erhebungszeitpunkte Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer sind (jeweils bis zu 4 Tage vor jeglicher Studienmedikation und vor allen anderen Prozeduren): • Baseline (Baseline) • Zyklus 2-6 Tag 1 • Zyklus 7+: alle 8 Wochen (D-VCd-Arm) • 30 Tage nach Behandlungsende (±3 Tage) • zum Start einer nachfolgenden Therapie • alle 6 Monate bis zum Erreichen von MOD-PFS • 16 Wochen nach MOD-PFS (±14 Tage) • 32 Wochen nach MOD-PFS (±14 Tage) *Analyse-Populationen* Die Auswertungen erfolgen innerhalb der ITT-Population. *Auswertungen* Die Veränderungen werden im zeitlichen Verlauf sowie durch Responderanalysen dargestellt. Für die Responderanalysen werden stratifizierte Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Es wird mittels eines Cox Proportional Hazard-Modells das Hazard Ratio (HR) berechnet. Zusätzlich werden stratifizierte Analysen für 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. Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird als Responsekriterium für die Responderanalysen die minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) in Höhe von 10 Punkten verwendet. Es wird die Veränderung in Form einer Verbesserung bzw. Verschlechterung sowie in Form der Zeit bis zu einer Verschlechterung in den *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen* um eine MCID ≥10 Punkte berichtet. Eine Darstellung der Veränderung um ein Responsekriterium in Höhe von 15 % der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments ist gemäß den Angaben auf der Website des G-BA (100) für den EORTC QLQ-C30 nicht erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2). Die Veränderung wird als erstmalig auftretende Veränderung präsentiert. Studienteilnehmer, die infolge einer Krankheitsprogression verstorben sind, werden abweichend vom SAP nicht als Studienteilnehmer mit einem Ereignis für Verschlechterung gewertet. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 2. Datenschnitt: 17.04.2024
Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan.	

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für die Studie ANDROMEDA weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EORTC QLQ-C30 untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Studienteilnehmer. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie ANDROMEDA für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-53 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population

Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 aus der ITT-Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie ANDROMEDA für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-53 dargestellt.

In Tabelle 4-53 werden die Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 dargestellt.

Tabelle 4-53: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt

ANDROMEDA								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				**Rücklaufquoten ITT-Population**			
	D-VCd		**VCd**		**D-VCd**		**VCd**	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	195		193		195		193	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mindestens einem Verlaufswert			
					170 (87,2%)		169 (87,6%)	
	Anzahl Fragebögen				**Anzahl Fragebögen**			
	Erwartet n	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**
Baseline	195	179 (91,8%)	193	178 (92,2%)	195	179 (91,8%)	193	179 (92,7%)
Zyklus 2 Tag 1	182	155 (85,2%)	179	158 (88,3%)	186	161 (86,6%)	189	161 (85,2%)
Zyklus 3 Tag 1	177	155 (87,6%)	163	148 (90,8%)	183	160 (87,4%)	180	152 (84,4%)
Zyklus 4 Tag 1	166	145 (87,3%)	151	137 (90,7%)	181	147 (81,2%)	178	141 (79,2%)
Zyklus 5 Tag 1	162	142 (87,7%)	134	127 (94,8%)	175	146 (83,4%)	176	128 (72,7%)
Zyklus 6 Tag 1	159	140 (88,1%)	121	110 (90,9%)	173	145 (83,8%)	175	117 (66,9%)
Zyklus 7 Tag 1	149	129 (86,6%)			170	134 (78,8%)	173	
Zyklus 9 Tag 1	143	118 (82,5%)			170	122 (71,8%)	170	

ANDROMEDA								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VCd		VCd		D-VCd		VCd	
Zyklus 11 Tag 1	142	118 (83,1%)			168	121 (72,0%)	168	
Zyklus 13 Tag 1	138	112 (81,2%)			166	116 (69,9%)	167	
Zyklus 15 Tag 1	134	109 (81,3%)			166	117 (70,5%)	165	
Zyklus 17 Tag 1	134	114 (85,1%)			166	118 (71,1%)	163	
Zyklus 19 Tag 1	132	108 (81,8%)			166	113 (68,1%)	160	
Zyklus 21 Tag 1	128	102 (79,7%)			165	110 (66,7%)	157	
Zyklus 23 Tag 1	126	102 (81,0%)			164	106 (64,6%)	155	
Behandlungs-ende					162	140 (86,4%)	168	148 (88,1%)
16 Wochen nach MOD-PFS					152	15 (9,9%)	135	35 (25,9%)
32 Wochen nach MOD-PFS					152	18 (11,8%)	137	35 (25,5%)
8 Wochen nach Behandlungs-ende					149	2 (1,3%)	129	8 (6,2%)
Follow-up 1					155	106 (68,4%)	144	92 (63,9%)
Follow-up 2					154	95 (61,7%)	135	77 (57,0%)
Follow-up 3					153	86 (56,2%)	133	65 (48,9%)
Follow-up 4					152	85 (55,9%)	131	56 (42,7%)
Follow-up 5					152	82 (53,9%)	130	46 (35,4%)
Follow-up 6					149	69 (46,3%)	130	49 (37,7%)
Follow-up 7					149	35 (23,5%)	130	40 (30,8%)
Follow-up 8					149	16 (10,7%)	128	33 (25,8%)
Survival Follow-up 1					149	2 (1,3%)	128	2 (1,6%)

ANDROMEDA								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VCd		VCd		D-VCd		VCd	
Survival Follow-up 3					149		127	1 (0,8%)
Survival Follow-up 4					149		127	1 (0,8%)

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

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

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

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

In der Population unter Behandlung die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline (Zyklus 1 Tag 1) in beiden Armen oberhalb von 90 % (91,8 % im D-VCd-Arm, 92,2 % im VCd-Arm). Im D-VCd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 23 Tag 1 bei oder oberhalb von 70 %. Im VCd-Arm ist die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 Tag 1 oberhalb von 60 %. Ab Zyklus 7 Tag 1 ist die Rücklaufquote im VCd-Arm bei 0 %, da die maximale Therapiedauer für diesen Therapiearm erreicht wurde.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (91,8 % im D-VCd-Arm, 92,7 % im VCd-Arm). Im D-VCd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 11 Tag 1 oberhalb von 70 %, um danach auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im VCd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 5 Tag 1 oberhalb von 70 %, um danach auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Im D-VCd-Arm ist für 170 Studienteilnehmer (87,2 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den VCd-Arm ist dieses für 169 Studienteilnehmer (87,6 %) der Fall. Somit sind in beiden Armen insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (2. Datenschnitt: D-VCd: 21,3 Monate, VCd: 5,3 Monate). Während D-VCd bis zum Eintritt des MOD-PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie

mit VCd über 6 Zyklen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern sind für das Instrument EORTC QLQ-C30 unterschiedlich (2. Datenschnitt: D-VCd: 34,55 Monate, VCd: 6,24 Monate).

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* in der Studie ANDROMEDA als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* ist in der Studie ANDROMEDA mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen *für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verlaufswerte

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

ANDROMEDA						
EORTC QLQ-C30 Fatigue	**D-VCd**			**VCd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	43,95	28,97	178	38,33	24,55
Zyklus 2 Tag 1	155	45,31	25,91	158	44,02	25,23
Zyklus 3 Tag 1	155	46,31	27,21	148	44,60	26,37
Zyklus 4 Tag 1	145	44,90	26,25	137	43,80	26,33
Zyklus 5 Tag 1	142	42,49	27,26	127	46,72	25,60
Zyklus 6 Tag 1	140	43,89	27,00	110	41,52	25,66
Zyklus 7 Tag 1	129	40,66	28,21			
Zyklus 9 Tag 1	118	33,99	25,13			
Zyklus 11 Tag 1	118	33,43	25,22			
Zyklus 13 Tag 1	112	33,23	24,44			
Zyklus 15 Tag 1	109	33,54	24,10			
Zyklus 17 Tag 1	114	30,60	21,95			
Zyklus 19 Tag 1	108	30,97	22,59			
Zyklus 21 Tag 1	101	30,47	21,98			
Zyklus 23 Tag 1	102	29,63	23,42			

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

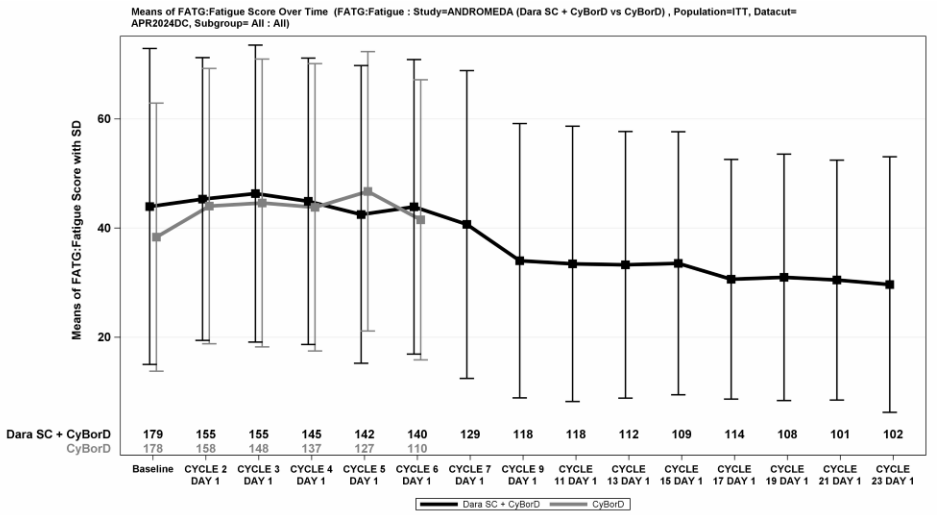


Abbildung 4-19: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Fatigue* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

ANDROMEDA						
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	**D-VCd**			**VCd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	8,38	15,84	178	7,58	17,18
Zyklus 2 Tag 1	155	6,45	11,61	158	10,97	16,59
Zyklus 3 Tag 1	155	5,38	11,54	148	7,66	13,24
Zyklus 4 Tag 1	145	6,67	12,01	137	9,85	17,33
Zyklus 5 Tag 1	142	6,81	11,77	127	9,45	17,89
Zyklus 6 Tag 1	140	8,57	15,68	110	8,33	15,60
Zyklus 7 Tag 1	129	6,07	13,00			
Zyklus 9 Tag 1	118	6,92	15,46			
Zyklus 11 Tag 1	118	4,94	12,39			
Zyklus 13 Tag 1	112	5,21	14,16			
Zyklus 15 Tag 1	109	4,13	11,60			
Zyklus 17 Tag 1	114	3,51	9,53			
Zyklus 19 Tag 1	108	4,17	10,47			
Zyklus 21 Tag 1	101	3,30	10,01			
Zyklus 23 Tag 1	102	3,60	9,85			

ANDROMEDA
Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

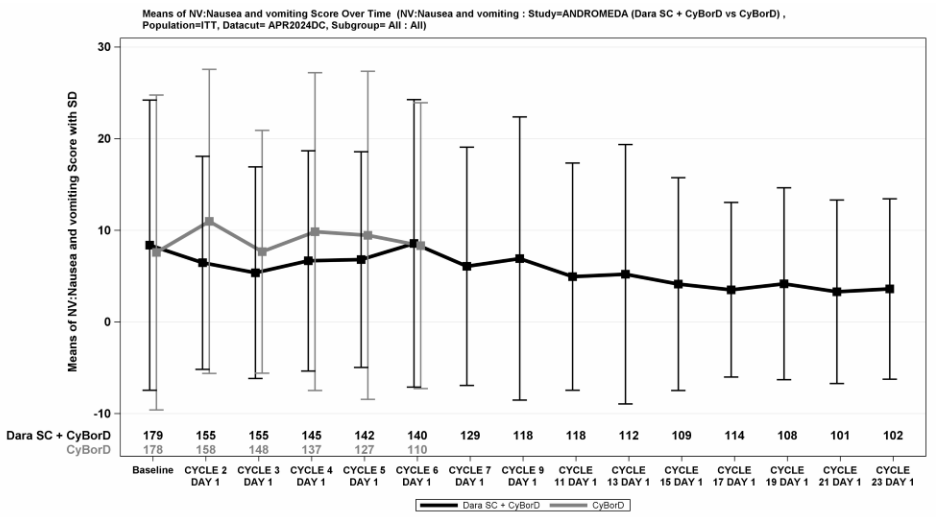


Abbildung 4-20: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

ANDROMEDA						
EORTC QLQ-C30 Schmerz	**D-VCd**			**VCd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	20,48	26,37	178	21,35	25,92
Zyklus 2 Tag 1	155	23,12	27,42	158	19,41	25,23
Zyklus 3 Tag 1	155	21,83	29,21	148	19,14	24,46
Zyklus 4 Tag 1	145	20,35	24,88	137	20,93	25,25
Zyklus 5 Tag 1	142	23,59	28,09	127	23,75	29,44
Zyklus 6 Tag 1	140	23,33	27,25	110	20,61	28,82
Zyklus 7 Tag 1	129	21,19	24,98			
Zyklus 9 Tag 1	118	20,90	27,15			
Zyklus 11 Tag 1	118	20,20	26,94			
Zyklus 13 Tag 1	112	22,47	29,82			
Zyklus 15 Tag 1	109	20,03	26,04			
Zyklus 17 Tag 1	114	16,37	23,36			
Zyklus 19 Tag 1	108	19,29	25,49			
Zyklus 21 Tag 1	101	19,64	28,03			
Zyklus 23 Tag 1	102	16,34	24,14			

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

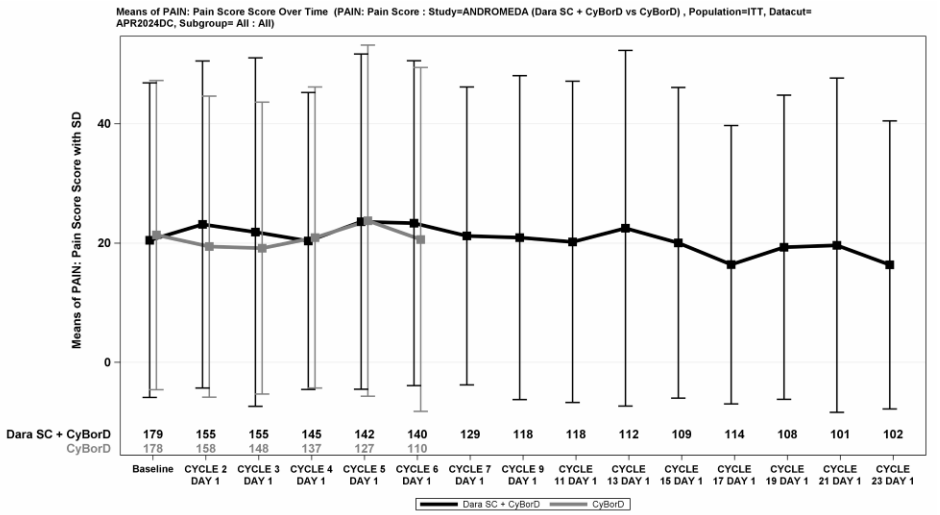


Abbildung 4-21: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Schmerz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

ANDROMEDA						
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	**D-VCd**			**VCd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	35,75	33,71	178	29,21	29,36
Zyklus 2 Tag 1	155	31,40	29,97	158	31,65	30,05
Zyklus 3 Tag 1	155	31,18	29,10	148	33,11	31,23
Zyklus 4 Tag 1	145	30,35	30,15	137	31,14	29,21
Zyklus 5 Tag 1	142	27,47	27,30	127	30,97	28,54
Zyklus 6 Tag 1	140	28,10	27,20	110	27,88	29,10
Zyklus 7 Tag 1	129	26,62	27,76			
Zyklus 9 Tag 1	118	21,47	24,47			
Zyklus 11 Tag 1	118	20,06	25,09			
Zyklus 13 Tag 1	112	20,24	26,23			
Zyklus 15 Tag 1	109	20,49	25,62			
Zyklus 17 Tag 1	114	19,01	23,45			
Zyklus 19 Tag 1	108	16,67	23,46			
Zyklus 21 Tag 1	101	20,46	26,23			
Zyklus 23 Tag 1	102	19,94	24,94			

ANDROMEDA
Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

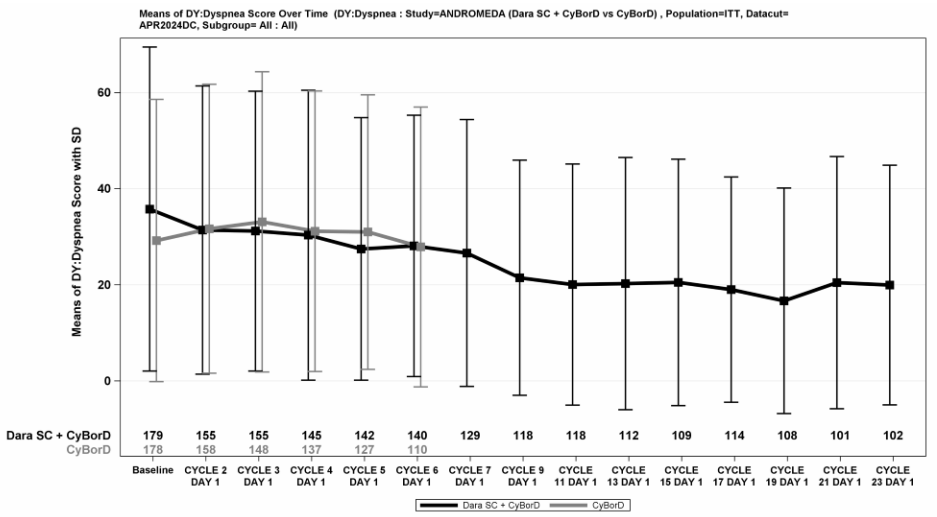


Abbildung 4-22: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Dyspnoe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

ANDROMEDA						
EORTC QLQ-C30 Insomnie	**D-VCd**			**VCd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	35,20	31,55	178	32,40	32,94
Zyklus 2 Tag 1	155	39,14	29,71	158	33,12	31,59
Zyklus 3 Tag 1	155	35,70	32,26	148	34,46	33,77
Zyklus 4 Tag 1	145	37,01	31,70	137	35,04	33,17
Zyklus 5 Tag 1	142	34,04	33,56	127	32,02	32,37
Zyklus 6 Tag 1	140	35,00	32,81	110	33,03	31,44
Zyklus 7 Tag 1	129	28,17	30,75			
Zyklus 9 Tag 1	118	24,01	28,21			
Zyklus 11 Tag 1	118	24,01	28,87			
Zyklus 13 Tag 1	112	25,60	30,01			
Zyklus 15 Tag 1	109	24,47	29,62			
Zyklus 17 Tag 1	114	19,59	25,79			
Zyklus 19 Tag 1	108	21,30	31,72			
Zyklus 21 Tag 1	101	22,77	30,16			
Zyklus 23 Tag 1	102	22,22	29,04			

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

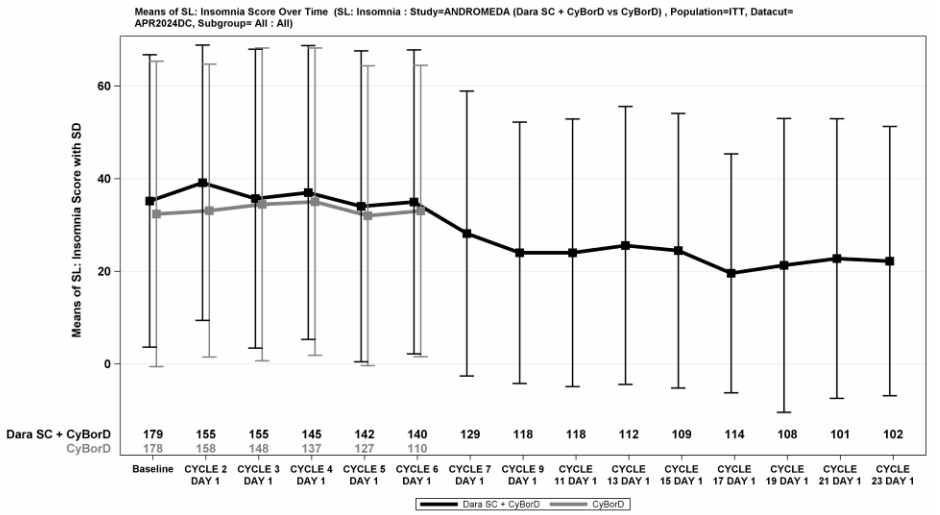


Abbildung 4-23: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Insomnie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

ANDROMEDA						
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit	**D-VCd**			**VCd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	23,09	29,99	178	21,16	28,71
Zyklus 2 Tag 1	155	23,87	30,57	158	22,57	27,46
Zyklus 3 Tag 1	155	21,29	26,83	148	26,35	30,68
Zyklus 4 Tag 1	145	20,92	28,31	137	24,33	30,39
Zyklus 5 Tag 1	142	21,13	27,07	127	24,93	30,57
Zyklus 6 Tag 1	140	21,67	27,97	110	21,21	26,99
Zyklus 7 Tag 1	129	21,45	29,40			
Zyklus 9 Tag 1	118	16,10	24,55			
Zyklus 11 Tag 1	118	12,99	24,28			
Zyklus 13 Tag 1	112	15,18	25,27			
Zyklus 15 Tag 1	109	11,93	21,53			
Zyklus 17 Tag 1	114	10,23	20,38			
Zyklus 19 Tag 1	108	12,65	23,99			
Zyklus 21 Tag 1	101	10,23	21,98			
Zyklus 23 Tag 1	102	8,50	17,98			

ANDROMEDA
Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

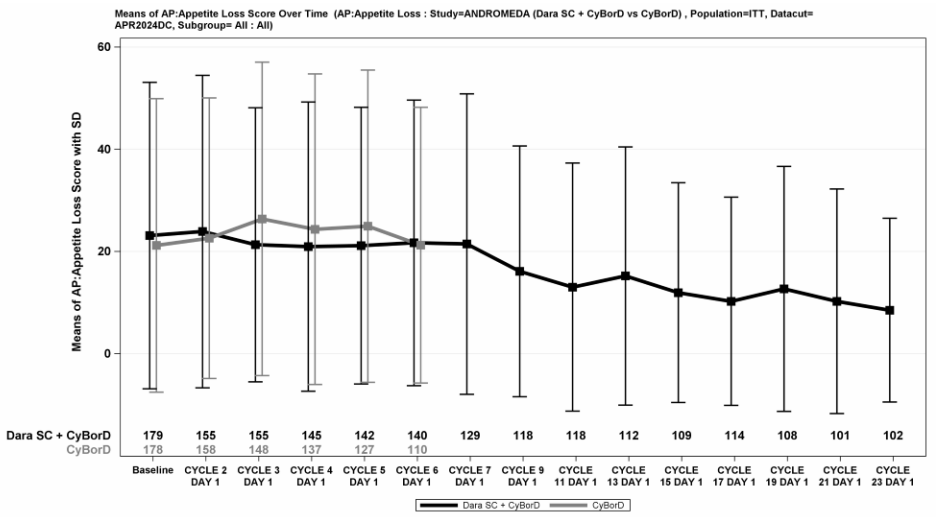


Abbildung 4-24: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-60: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Obstipation* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANDROMEDA						
EORTC QLQ-C30 Obstipation	**D-VCd**			**VCd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	17,69	26,98	178	16,85	25,86
Zyklus 2 Tag 1	155	24,95	30,29	158	20,89	29,26
Zyklus 3 Tag 1	155	21,94	28,54	148	19,14	25,52
Zyklus 4 Tag 1	145	22,53	29,37	137	20,44	24,67
Zyklus 5 Tag 1	142	19,01	27,04	127	18,90	27,73
Zyklus 6 Tag 1	140	21,67	29,09	110	17,88	25,81
Zyklus 7 Tag 1	129	18,61	27,61			
Zyklus 9 Tag 1	118	13,56	22,75			
Zyklus 11 Tag 1	118	12,43	23,79			
Zyklus 13 Tag 1	112	15,48	26,44			
Zyklus 15 Tag 1	109	13,76	25,34			
Zyklus 17 Tag 1	114	11,40	19,75			
Zyklus 19 Tag 1	108	12,35	23,94			
Zyklus 21 Tag 1	101	10,23	19,86			
Zyklus 23 Tag 1	102	10,13	20,33			

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

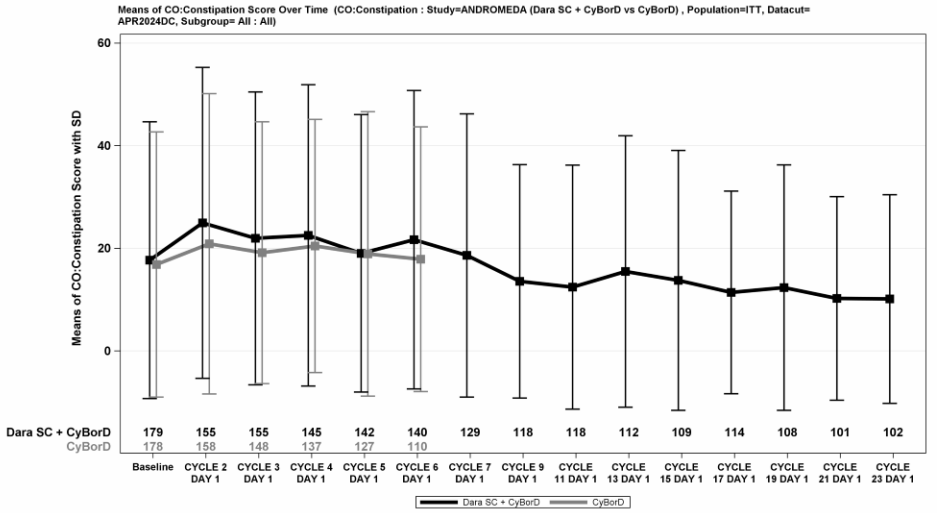


Abbildung 4-25: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Obstipation* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-61: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Diarrhö* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANDROMEDA						
EORTC QLQ-C30 Diarrhö	**D-VCd**			**VCd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	10,06	21,45	178	10,67	21,95
Zyklus 2 Tag 1	155	15,05	23,48	158	12,66	23,07
Zyklus 3 Tag 1	155	14,62	25,22	148	14,64	23,72
Zyklus 4 Tag 1	145	11,49	22,70	137	11,68	20,45
Zyklus 5 Tag 1	142	14,79	27,08	127	14,70	25,77
Zyklus 6 Tag 1	140	14,29	23,36	110	12,42	22,96
Zyklus 7 Tag 1	129	11,37	22,63			
Zyklus 9 Tag 1	118	10,45	21,66			
Zyklus 11 Tag 1	118	8,19	17,40			
Zyklus 13 Tag 1	112	9,52	21,19			
Zyklus 15 Tag 1	109	8,87	21,10			
Zyklus 17 Tag 1	114	10,23	21,78			
Zyklus 19 Tag 1	108	8,95	19,12			
Zyklus 21 Tag 1	101	6,27	15,43			
Zyklus 23 Tag 1	102	6,54	16,94			

ANDROMEDA
Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

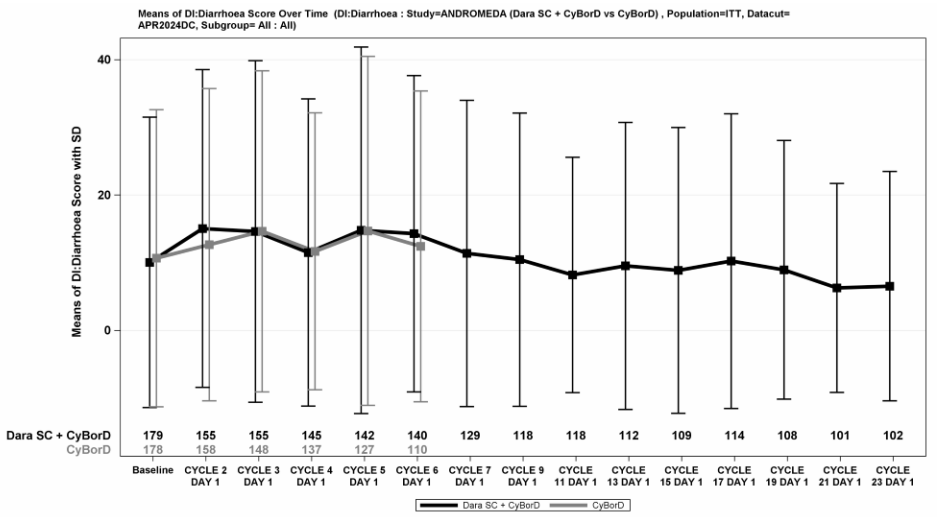


Abbildung 4-26: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Diarrhö* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Responderanalysen

Symptomskalen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
ANDROMEDA	122/195 (62,6%)	2,14 [1,94; 3,71]	128/193 (66,3%)	1,94 [1,87; 2,83]	0,85 [0,56; 1,30] p=0,4653	0,95 [0,82; 1,09] p=0,4604	-3,50% [-12,90%; 5,80%] p=0,4611	0,81 [0,63; 1,04] p=0,1004
Übelkeit und Erbrechen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
ANDROMEDA	82/195 (42,1%)	29,21 [9,43; NA]	78/193 (40,4%)	40,80 [4,83; NA]	1,07 [0,71; 1,59] p=0,7532	1,04 [0,82; 1,32] p=0,7552	1,60% [-8,30%; 11,50%] p=0,7550	0,87 [0,64; 1,19] p=0,3896
Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
ANDROMEDA	130/195 (66,7%)	3,98 [2,86; 7,42]	106/193 (54,9%)	3,81 [2,86; 5,16]	1,66 [1,10; 2,50] p=0,0158	1,22 [1,04; 1,43] p=0,0165	12,00% [2,30%; 21,60%] p=0,0150	1,09 [0,84; 1,42] p=0,5158
Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
ANDROMEDA	84/195 (43,1%)	29,04 [12,98; NA]	95/193 (49,2%)	3,81 [2,79; 6,37]	0,78 [0,52; 1,17] p=0,2330	0,88 [0,71; 1,09] p=0,2320	-6,00% [-15,90%; 3,80%] p=0,2310	0,71 [0,53; 0,97] p=0,0289
Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
ANDROMEDA	107/195 (54,9%)	4,67 [3,02; 18,69]	99/193 (51,3%)	4,60 [2,89; 15,80]	1,16 [0,78; 1,71] p=0,4631	1,07 [0,89; 1,30] p=0,4700	3,70% [-6,40%; 13,80%] p=0,4708	1,00 [0,76; 1,33] p=0,9836

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
ANDROMEDA	99/195 (50,8%)	9,27 [4,47; 22,64]	93/193 (48,2%)	5,78 [3,75; 15,84]	1,12 [0,75; 1,67] p=0,5728	1,06 [0,87; 1,30] p=0,5722	2,90% [-7,10%; 12,80%] p=0,5715	0,92 [0,69; 1,23] p=0,5800
Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
ANDROMEDA	56/195 (28,7%)	NA [NA; NA]	51/193 (26,4%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,89; 1,98] p=0,1638	1,15 [0,94; 1,40] p=0,1640	7,10% [-2,90%; 17,00%] p=0,1622	1,01 [0,75; 1,34] p=0,9691
Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
ANDROMEDA	99/195 (50,8%)	7,85 [4,67; 49,74]	93/193 (48,2%)	6,44 [3,81; 14,65]	1,09 [0,74; 1,63] p=0,6514	1,05 [0,85; 1,28] p=0,6539	2,30% [-7,70%; 12,30%] p=0,6538	0,92 [0,68; 1,23] p=0,5653

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 122 Ereignisse (62,6 %) und im Kontrollarm 128 Ereignisse (66,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,14 Monate im Behandlungsarm und 1,94 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,81 [0,63; 1,04]; p=0,1004).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 82 Ereignisse (42,1 %) und im Kontrollarm 78 Ereignisse (40,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 29,21 Monate im Behandlungsarm und 40,80 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,64; 1,19]; p=0,3896).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 130 Ereignisse (66,7 %) und im Kontrollarm 106 Ereignisse (54,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,66 [1,10; 2,50]; p=0,0158), das Relative Risiko (RR=1,22 [1,04; 1,43]; p=0,0165) und die Risikodifferenz (RD=12,00 % [2,30 %; 21,60 %]; p=0,0150) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,98 Monate im Behandlungsarm und 3,81 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,09 [0,84; 1,42]; p=0,5158).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 84 Ereignisse (43,1 %) und im Kontrollarm 95 Ereignisse (49,2 %). 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 29,04 Monate im Behandlungsarm und 3,81 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,71 [0,53; 0,97]; p=0,0289).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 107 Ereignisse (54,9 %) und im Kontrollarm 99 Ereignisse (51,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,67 Monate im Behandlungsarm und 4,60 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,00 [0,76; 1,33]; p=0,9836).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 99 Ereignisse (50,8 %) und im Kontrollarm 93 Ereignisse (48,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,27 Monate im Behandlungsarm und 5,78 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,92 [0,69; 1,23]; p=0,5800).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 56 Ereignisse (28,7 %) und im Kontrollarm 51 Ereignisse (26,4 %). 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=1,01 [0,75; 1,34]; p=0,9691).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhö Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte* im Behandlungsarm 99 Ereignisse (50,8 %) und im Kontrollarm 93 Ereignisse (48,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,85 Monate im Behandlungsarm und 6,44 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,92 [0,68; 1,23]; p=0,5653).

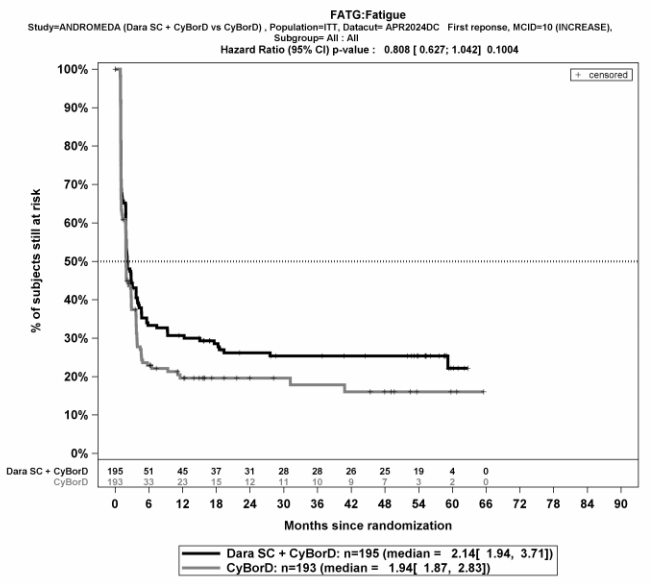


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

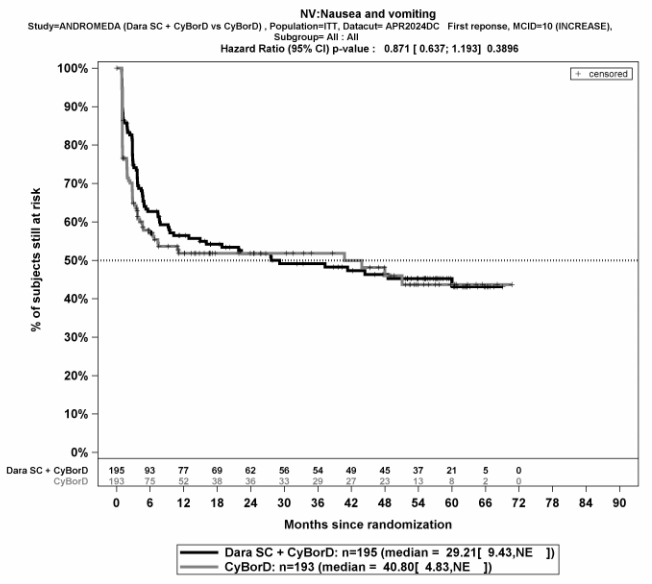


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

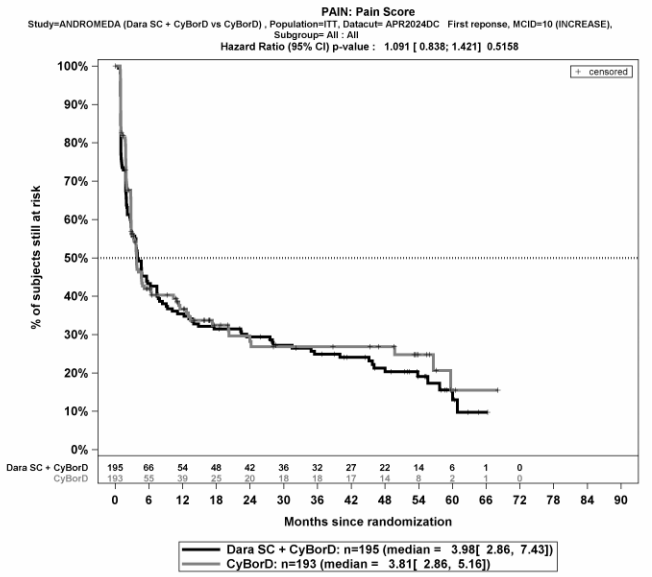


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

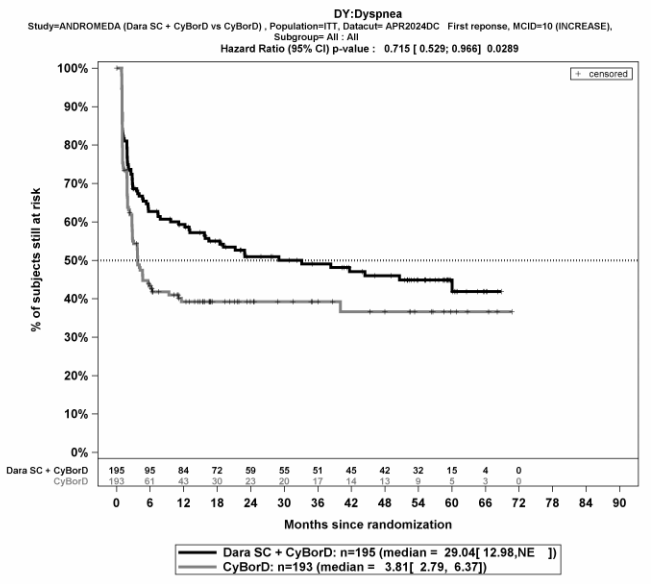


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

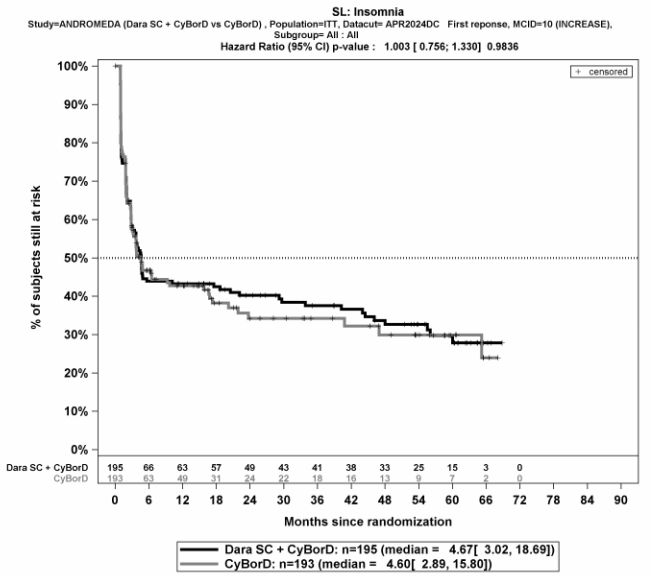


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

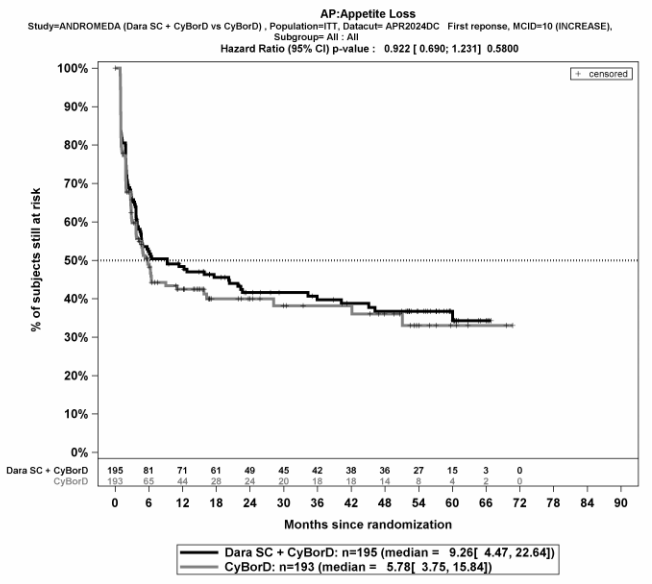


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

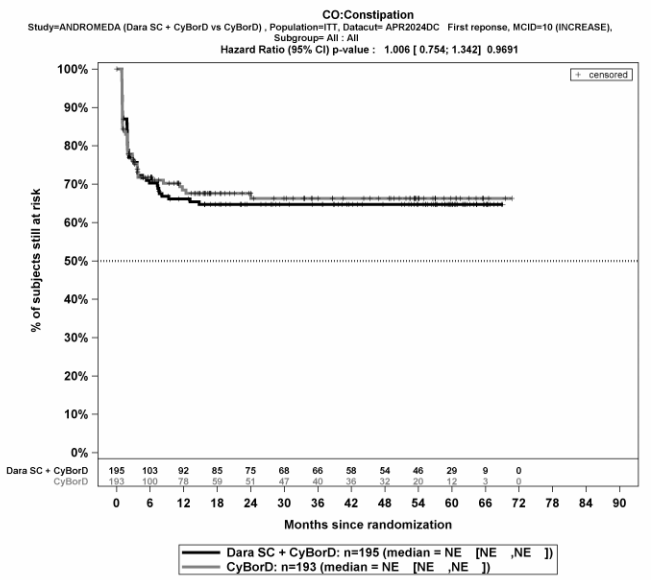


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

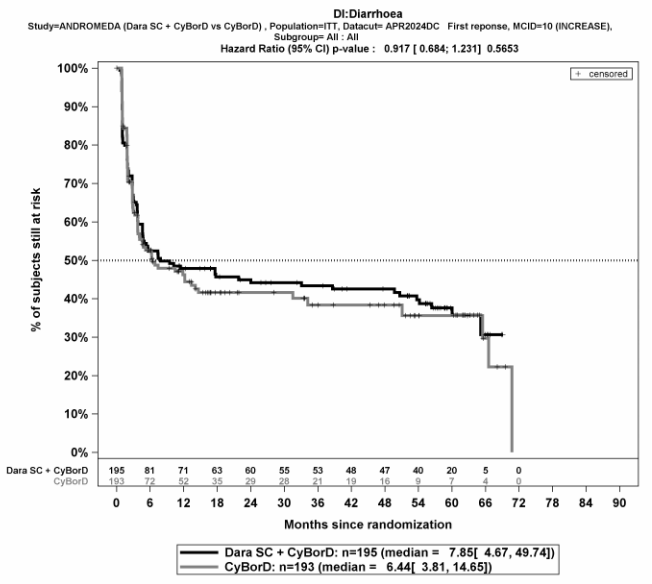


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

Symptomskalen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
ANDROMEDA	129/195 (66,2%)	2,92 [2,00; 3,94]	107/193 (55,4%)	4,93 [3,68; 11,07]	1,57 [1,04; 2,36] p=0,0326	1,19 [1,01; 1,40] p=0,0334	10,70% [1,00%; 20,30%] p=0,0307	1,38 [1,06; 1,80] p=0,0165
Übelkeit und Erbrechen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
ANDROMEDA	47/195 (24,1%)	NA [NA; NA]	37/193 (19,2%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,81; 2,15] p=0,2608	1,24 [0,85; 1,82] p=0,2628	4,70% [-3,50%; 12,90%] p=0,2607	1,25 [0,81; 1,93] p=0,3174
Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
ANDROMEDA	81/195 (41,5%)	18,37 [4,70; NA]	74/193 (38,3%)	42,48 [6,24; NA]	1,13 [0,75; 1,69] p=0,5627	1,07 [0,84; 1,38] p=0,5648	2,90% [-6,90%; 12,70%] p=0,5636	1,02 [0,74; 1,40] p=0,9041
Dyspnoe – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
ANDROMEDA	90/195 (46,2%)	11,79 [4,14; NA]	65/193 (33,7%)	NA [21,39; NA]	1,75 [1,15; 2,67] p=0,0093	1,38 [1,08; 1,76] p=0,0095	12,80% [3,30%; 22,20%] p=0,0081	1,44 [1,04; 1,98] p=0,0280
Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
ANDROMEDA	96/195 (49,2%)	9,23 [4,70; 27,76]	77/193 (39,9%)	38,54 [11,30; 57,69]	1,44 [0,97; 2,15] p=0,0708	1,23 [0,98; 1,54] p=0,0745	9,20% [-0,80%; 19,10%] p=0,0710	1,17 [0,86; 1,58] p=0,3193

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Appetitlosigkeit – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
ANDROMEDA	67/195 (34,4%)	NA [NA; NA]	57/193 (29,5%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,81; 1,91] p=0,3130	1,16 [0,87; 1,55] p=0,3142	4,80% [-4,50%; 14,10%] p=0,3137	1,14 [0,80; 1,63] p=0,4662
Obstipation – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
ANDROMEDA	106/195 (54,4%)	12,26 [3,88; 22,11]	91/193 (47,2%)	6,14 [3,29; 26,12]	1,33 [0,89; 1,98] p=0,1638	1,15 [0,94; 1,40] p=0,1640	7,10% [-2,90%; 17,00%] p=0,1622	1,00 [0,68; 1,47] p=0,9891
Diarrhö – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
ANDROMEDA	38/195 (19,5%)	NA [NA; NA]	31/193 (16,1%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,76; 2,15] p=0,3649	1,22 [0,79; 1,88] p=0,3656	3,50% [-4,10%; 11,10%] p=0,3634	1,18 [0,73; 1,89] p=0,5064

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 129 Ereignisse (66,2 %) und im Kontrollarm 107 Ereignisse (55,4 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,57 [1,04; 2,36]; p=0,0326), das Relative Risiko (RR=1,19 [1,01; 1,40]; p=0,0334) und die Risikodifferenz (RD=10,70 % [1,00 %; 20,30 %]; p=0,0307) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,92 Monate im Behandlungsarm und 4,93 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,38 [1,06; 1,80]; p=0,0165).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 47 Ereignisse (24,1 %) und im Kontrollarm 37 Ereignisse (19,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,25 [0,81; 1,93]; p=0,3174).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 81 Ereignisse (41,5 %) und im Kontrollarm 74 Ereignisse (38,3 %). 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 18,37 Monate im Behandlungsarm und 42,48 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,02 [0,74; 1,40]; p=0,9041).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 90 Ereignisse (46,2 %) und im Kontrollarm 65 Ereignisse (33,7 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,75 [1,15; 2,67]; p=0,0093), das Relative Risiko (RR=1,38 [1,08; 1,76]; p=0,0095) und die Risikodifferenz (RD=12,80 % [3,30 %; 22,20 %]; p=0,0081) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 11,79 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,44 [1,04; 1,98]; p=0,0280).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 96 Ereignisse (49,2 %) und im Kontrollarm 77 Ereignisse (39,9 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,23 Monate im Behandlungsarm und 38,54 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,17 [0,86; 1,58]; p=0,3193).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 67 Ereignisse (NA %) und im Kontrollarm 57 Ereignisse (NA %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die

Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,80; 1,63]; p=0,4662).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des *Endpunktes Obstipation – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 106 Ereignisse (54,4 %) und im Kontrollarm 91 Ereignisse (47,2 %). 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 12,26 Monate im Behandlungsarm und 6,14 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,00 [0,68; 1,47]; p=0,9891).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhö – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 38 Ereignisse (19,5 %) und im Kontrollarm 31 Ereignisse (16,1 %). 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=1,18 [0,73; 1,89]; p=0,5064).

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

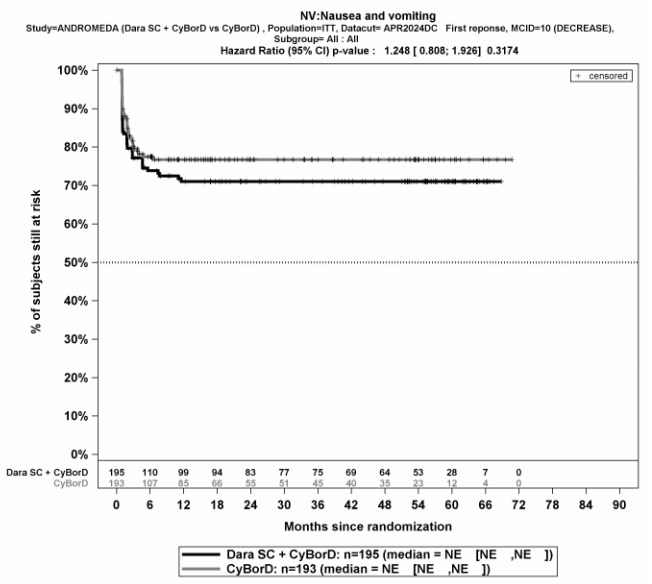


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

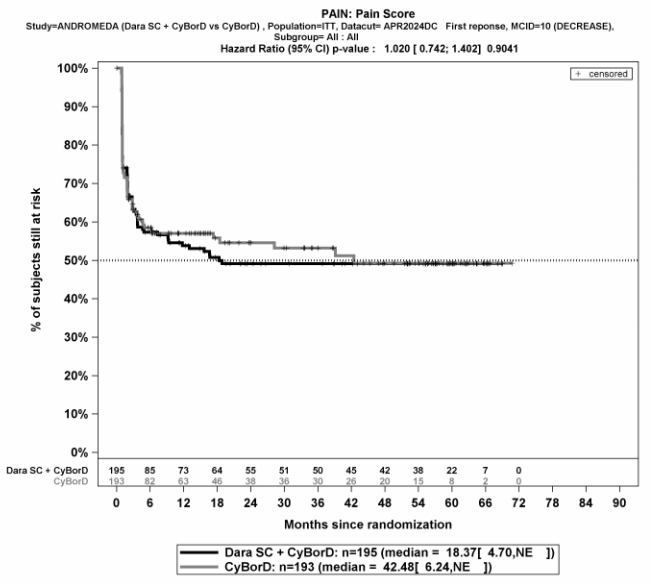


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

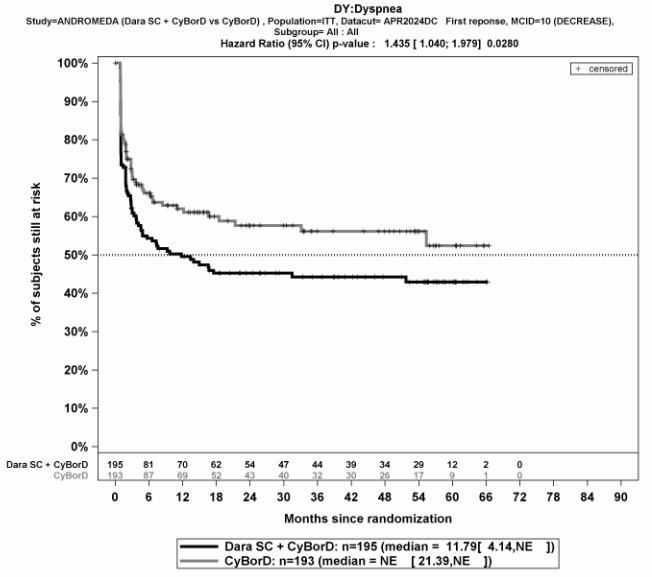


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

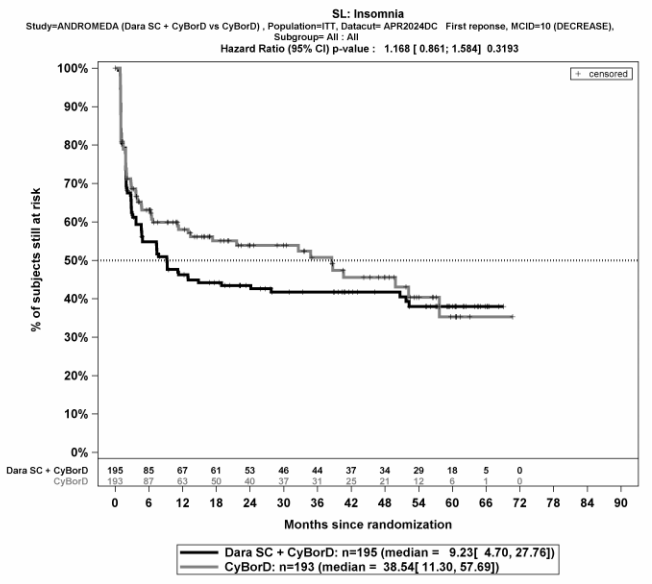


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

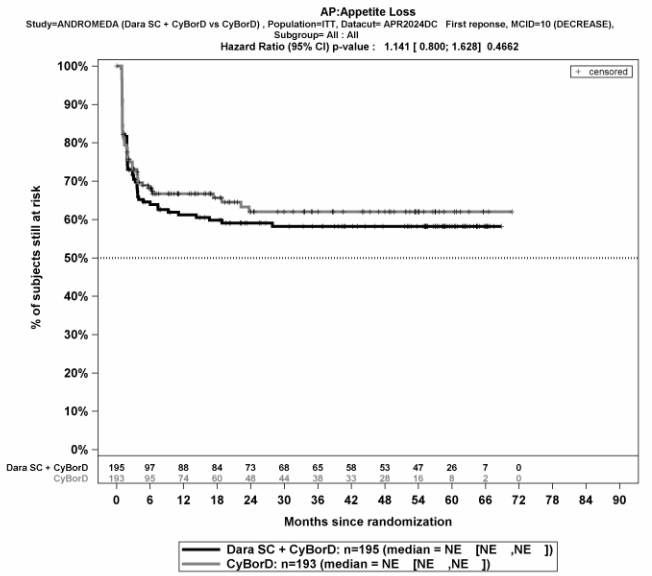


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

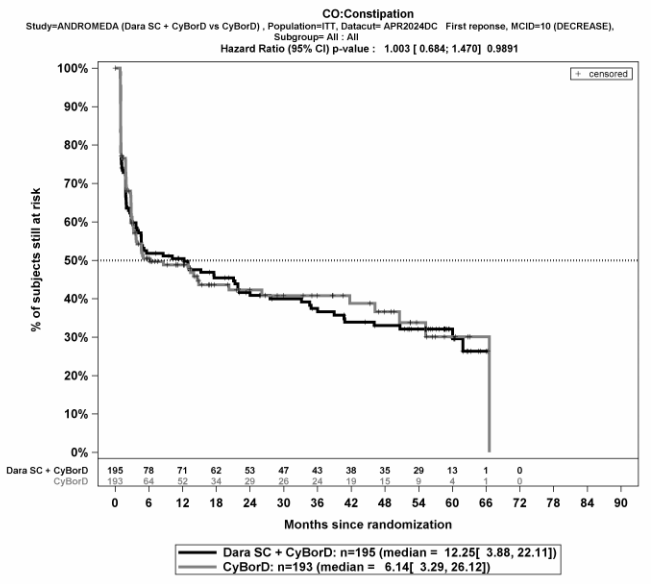


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Obstipation – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

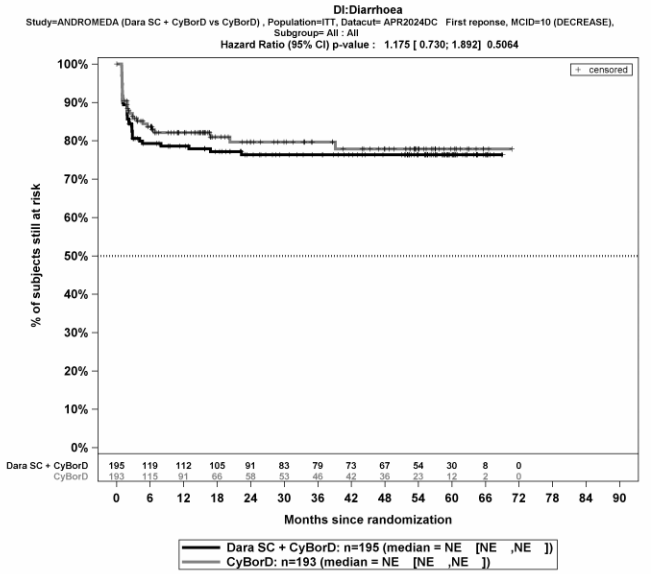


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Diarrhö – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

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

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.10.

4.3.1.3.1.2.8 EORTC QLQ Einzelitems – RCT

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Morbidität – *EORTC QLQ Einzelitems*

Studie	Operationalisierung
ANDROMEDA	*Operationalisierung* Zeitgleich mit dem EORTC QLQC30 werden drei zusätzliche Einzelitems aus der EORTC QLQ Item-Bibliothek abgefragt. Es handelt sich dabei um: • Kribbeln an Händen und Füßen (aus dem EORTC QLQ-MY20) • Völlegefühl im Bauch/Magen (aus dem EORTC QLQ-OV28) • Schwellung der Beine oder Knöchel (aus dem EORTC QLQ-PR25) Bei allen drei Einzelitems beträgt der Erinnerungszeitraum 1 Woche (vergangene Woche). Jedes der drei Einzelitems wird über eine Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte) erfasst. Die Ergebnisse der Einzelitems werden wie der EORTC QLQ-C30 linear in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Bewertung bedeutet ein höheres (schlechteres) Symptomniveau. *EORTC QLQ Einzelitems:* Eine höhere Punktzahl in den genannten Einzelitems ist mit einer Verschlechterung der Symptome zu interpretieren. Die Änderung in den Einzelitems unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. *Erhebungszeitpunkte* Die Zeitpunkte für die Erhebung der EORTC QLQ Einzelitems durch den Studienteilnehmer sind (jeweils bis zu 4 Tage vor jeglicher Studienmedikation und vor allen anderen Prozeduren): • Zyklus 1 Tag 1 (Baseline) • Zyklus 2-6 Tag 1 • Zyklus 7+: alle 8 Wochen (D-VCd-Arm) • 30 Tage nach Behandlungsende (±3 Tage) • zum Start einer nachfolgenden Therapie • alle 6 Monate bis zum Erreichen von MOD-PFS • 16 Wochen nach MOD-PFS (±14 Tage) • 32 Wochen nach MOD-PFS (±14 Tage) *Analyse-Populationen* Die Auswertungen erfolgen innerhalb der ITT-Population. *Auswertungen* Die Veränderungen werden im zeitlichen Verlauf sowie durch Responderanalysen dargestellt. Für die Responderanalysen werden stratifizierte Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Es wird mittels eines Cox Proportional Hazard-Modells das Hazard Ratio (HR) berechnet. Zusätzlich werden stratifizierte Analysen für 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.

Studie	Operationalisierung
	Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird als Responsekriterium für die Responderanalysen die minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) in Höhe von 10 Punkten verwendet. Es wird die Veränderung in Form einer Verbesserung bzw. Verschlechterung sowie in Form der Zeit bis zu einer Verschlechterung in den *EORTC QLQ – Einzelitems* um eine MCID ≥10 Punkte berichtet. Eine Darstellung der Veränderung um ein Responsekriterium in Höhe von 15 % der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments ist gemäß den Angaben auf der Website des G-BA (100) für Instrumente der EORTC nicht erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2). Die Veränderung wird als erstmalig auftretende Veränderung präsentiert. Studienteilnehmer, die infolge einer Krankheitsprogression verstorben sind, werden abweichend vom SAP nicht als Studienteilnehmer mit einem Ereignis für Verschlechterung gewertet. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 2. Datenschnitt: 17.04.2024
Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; EORTC QLQ-OV28: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer Module 28; EORTC QLQ-PR25: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate Cancer Module 25; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan.	

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 Einzelitems* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ Einzelitems* für die Studie ANDROMEDA weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EORTC QLQ-C30 untersucht, da die Einzelitems zeitgleich mit den Fragen des EORTC QLQ-C30 erhoben werden. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Studienteilnehmer. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie ANDROMEDA in der Tabelle 4-53 in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.7 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ Einzelitems* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 aus der ITT-Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie ANDROMEDA für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Tabelle 4-53 in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.7 dargestellt.

In der Population unter Behandlung ist zum 2. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline (Zyklus 1 Tag 1) in beiden Armen oberhalb von 90 % (91,8 % im D-VCd-Arm, 91,7 % im VCd-Arm). Im D-VCd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 21 Tag 1 bei oder oberhalb von 70 %. Im VCd-Arm ist die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 Tag 1 oberhalb von 90 %. Ab Zyklus 7 Tag 1 ist die Rücklaufquote im VCd-Arm bei 0 %, da die maximale Therapiedauer für diesen Therapiearm erreicht wurde.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (91,8 % im D-VCd-Arm, 91,7 % im VCd-Arm). Im D-VCd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 7 Tag 1 oberhalb von 70 %, um danach ab Zyklus 9 Tag 1 auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im VCd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 5 Tag 1 oberhalb von 70 %, um danach im Zyklus 6 Tag 1 auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Im D-VCd-Arm ist für 170 Studienteilnehmer (87,2 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den VCd-Arm ist dieses für 169 Studienteilnehmer (87,6 %) der Fall. Somit sind in beiden Armen insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (2. Datenschnitt: D-VCd: 9,63 Monate, VCd: 5,32 Monate). Während D-VCd bis zum Eintritt des MOD-PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über 6 Zyklen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern sind für das Instrument EORTC QLQ-C30 unterschiedlich (2. Datenschnitt: D-VCd: 9,23 Monate, VCd: 6,14 Monate). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Unterschiede in den medianen Nachbeobachtungsdauern mit den im VCd-Arm häufiger auftretenden Krankheitsprogressionen zusammenhängen. Eine potenziell informative Zensierung kann daher nicht ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ Einzelitems* in der Studie ANDROMEDA als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ Einzelitems* ist in der Studie ANDROMEDA mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

EORTC QLQ Einzelitems – Verlaufswerte

Tabelle 4-66: Verlaufswerte für den Endpunkt *Kribbeln an Händen und Füßen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANDROMEDA						
Kribbeln an Händen und Füßen [a]	**D-VCd**			**VCd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	23,09	27,38	178	21,54	28,20
Zyklus 2 Tag 1	155	22,15	27,73	158	22,36	28,01
Zyklus 3 Tag 1	155	22,37	27,94	148	20,95	27,57
Zyklus 4 Tag 1	145	22,30	26,07	137	22,14	28,38
Zyklus 5 Tag 1	142	23,24	29,44	127	24,67	30,05
Zyklus 6 Tag 1	140	22,62	27,49	110	24,85	25,72
Zyklus 7 Tag 1	129	23,26	27,83			
Zyklus 9 Tag 1	118	24,86	27,97			
Zyklus 11 Tag 1	118	23,16	27,39			
Zyklus 13 Tag 1	112	21,43	27,89			
Zyklus 15 Tag 1	109	23,24	29,92			
Zyklus 17 Tag 1	114	20,18	26,47			
Zyklus 19 Tag 1	108	20,68	27,62			
Zyklus 21 Tag 1	101	20,46	27,88			
Zyklus 23 Tag 1	102	17,32	23,79			

a: Item aus dem EORTC QLQ-MY20

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

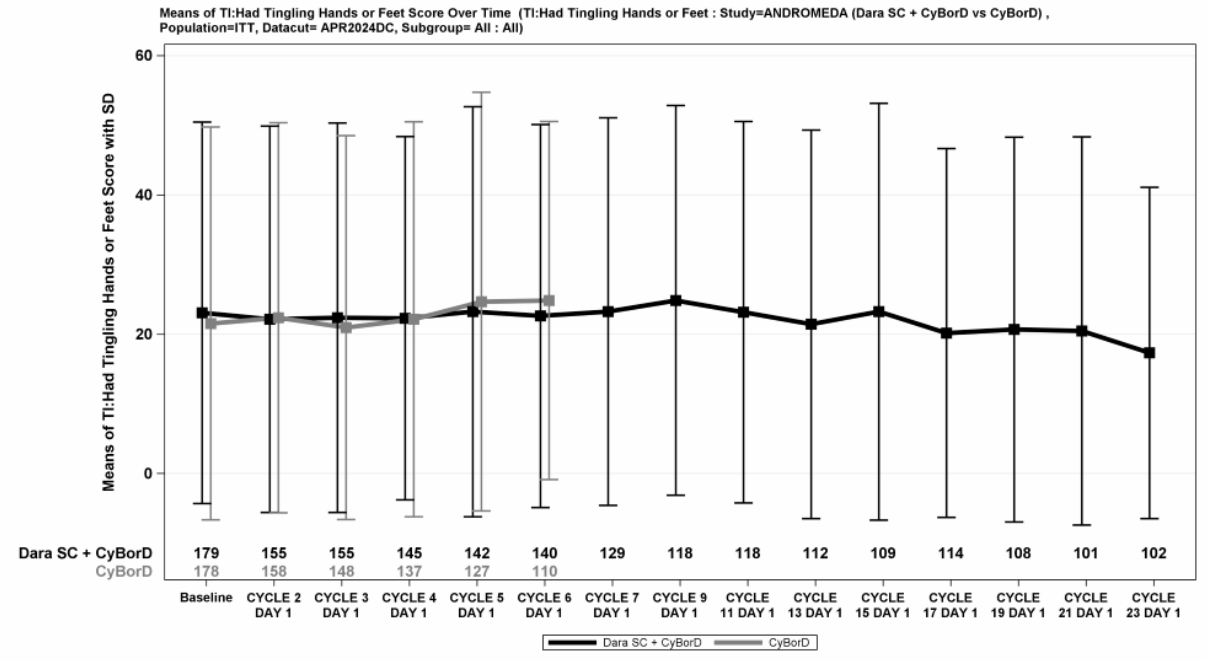


Abbildung 4-43: Verlaufswerte für den Endpunkt *Kribbeln an Händen und Füßen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-67: Verlaufswerte für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANDROMEDA						
Völlegefühl im Bauch/Magen [a]	**D-VCd**			**VCd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	21,23	31,35	178	21,54	28,42
Zyklus 2 Tag 1	155	29,46	32,67	158	31,22	32,73
Zyklus 3 Tag 1	155	28,17	32,49	148	27,93	30,38
Zyklus 4 Tag 1	145	28,28	31,26	137	28,95	31,00
Zyklus 5 Tag 1	142	24,88	31,87	127	25,72	27,92
Zyklus 6 Tag 1	140	22,86	30,47	110	23,03	27,74
Zyklus 7 Tag 1	129	22,22	28,97			
Zyklus 9 Tag 1	118	18,64	25,98			
Zyklus 11 Tag 1	118	14,41	24,06			
Zyklus 13 Tag 1	112	19,35	29,89			
Zyklus 15 Tag 1	109	14,37	25,00			
Zyklus 17 Tag 1	114	18,71	27,71			
Zyklus 19 Tag 1	108	13,89	25,83			
Zyklus 21 Tag 1	101	17,16	26,08			
Zyklus 23 Tag 1	102	12,09	21,90			

a: Item aus dem EORTC QLQ-OV28

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-OV28: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer Module 28; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

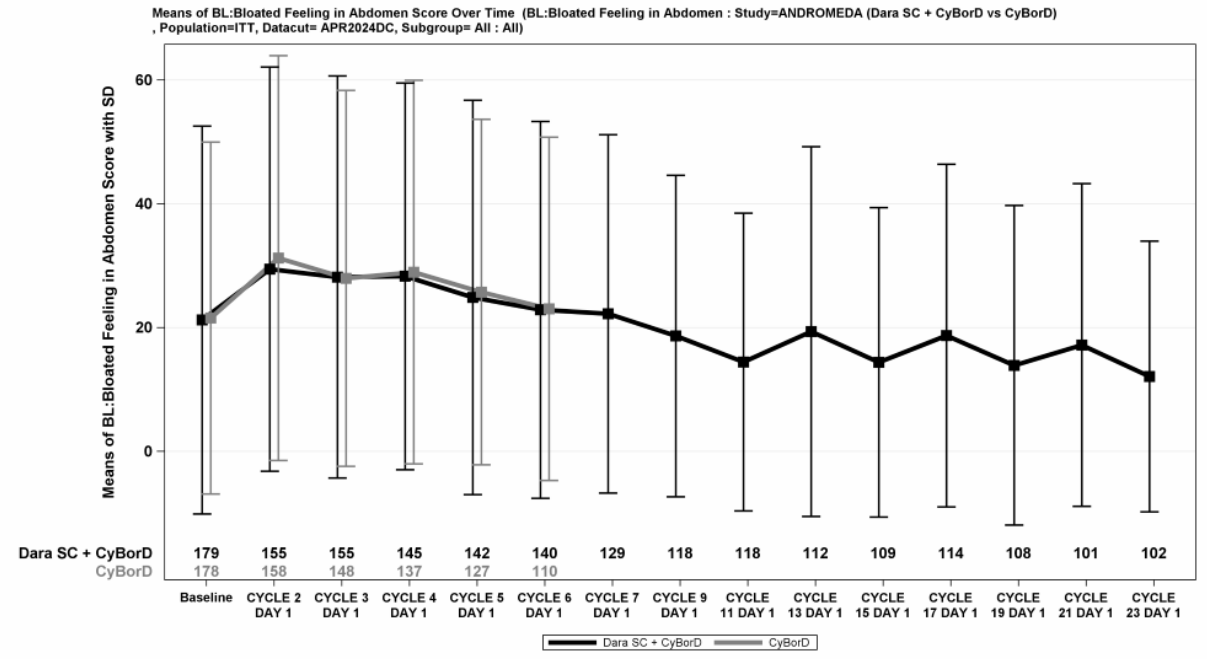


Abbildung 4-44: Verlaufswerte für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-68: Verlaufswerte für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANDROMEDA						
Schwellung der Beine oder Knöchel [a]	**D-VCd**			**VCd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	38,73	38,89	178	35,39	33,46
Zyklus 2 Tag 1	155	37,85	36,45	158	36,71	35,33
Zyklus 3 Tag 1	155	41,08	34,15	148	38,29	34,20
Zyklus 4 Tag 1	145	41,61	32,52	137	37,23	32,61
Zyklus 5 Tag 1	142	34,04	29,57	127	35,17	29,19
Zyklus 6 Tag 1	140	29,52	28,58	110	33,03	29,43
Zyklus 7 Tag 1	129	25,32	29,10			
Zyklus 9 Tag 1	118	22,32	23,89			
Zyklus 11 Tag 1	118	17,80	21,21			
Zyklus 13 Tag 1	112	18,45	24,44			
Zyklus 15 Tag 1	109	18,65	25,02			
Zyklus 17 Tag 1	114	14,91	20,84			
Zyklus 19 Tag 1	108	14,82	21,05			
Zyklus 21 Tag 1	101	16,50	23,39			
Zyklus 23 Tag 1	102	15,36	21,84			

a: Item aus dem EORTC QLQ-PR25

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-PR25: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate Cancer Module 25; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

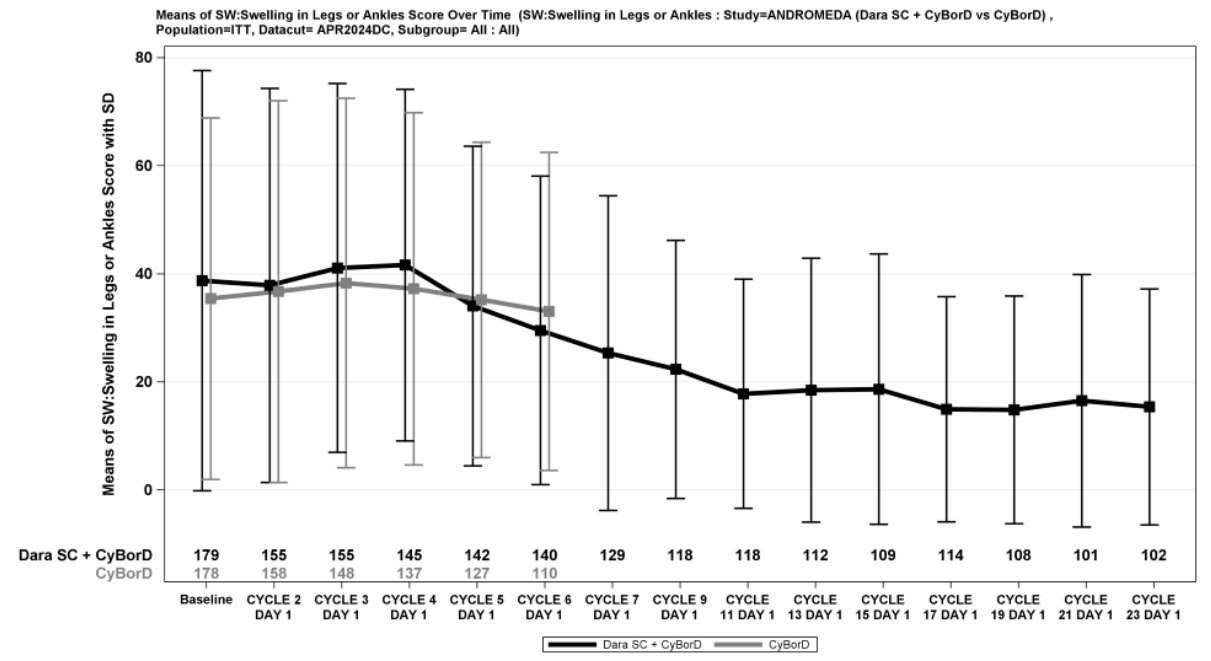


Abbildung 4-45: Verlaufswerte für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ Einzelitems – Responderanalysen

Einzelitems – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ Einzelitems* – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ Einzelitems	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte [e]								
ANDROMEDA	87/195 (44,6%)	13,08 [8,77; 60,06]	88/193 (45,6%)	11,07 [4,73; 29,93]	0,95 [0,64; 1,43] p=0,8209	0,97 [0,79; 1,21] p=0,8198	-1,10% [-11,00%; 8,70%] p=0,8201	0,83 [0,62; 1,13] p=0,2355
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte [f]								
ANDROMEDA	114/195 (58,5%)	3,88 [2,23; 9,27]	113/193 (58,5%)	2,86 [1,94; 3,75]	1,01 [0,67; 1,51] p=0,9766	1,00 [0,85; 1,18] p=0,9764	0,10% [-9,50%; 9,80%] p=0,9764	0,89 [0,68; 1,16] p=0,3821
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte [g]								
ANDROMEDA	96/195 (49,2%)	7,20 [3,06; 34,14]	92/193 (47,7%)	4,63 [2,89; 28,58]	1,06 [0,71; 1,58] p=0,7758	1,03 [0,84; 1,27] p=0,7730	1,50% [-8,50%; 11,40%] p=0,7732	0,99 [0,74; 1,32] p=0,9323

EORTC QLQ Einzelitems	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

e: Item aus dem EORTC QLQ-MY20

f: Item aus dem EORTC QLQ-OV28

g: Item aus dem EORTC QLQ-PR25

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; EORTC QLQ-OV28: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer Module 28; EORTC QLQ-PR25: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate Cancer Module 25; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 87 Ereignisse (44,6 %) und im Kontrollarm 88 Ereignisse (45,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 13,08 Monate im Behandlungsarm und 11,07 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,62; 1,13]; p=0,2355).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Völlegefühl im Bauch/Magen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 114 Ereignisse (58,5 %) und im Kontrollarm 113 Ereignisse (58,5 %). 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 3,88 Monate im Behandlungsarm und 2,86 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,68; 1,16]; p=0,3821).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwellung der Beine oder Knöchel – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 96 Ereignisse (49,2 %) und im Kontrollarm 92 Ereignisse (47,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,20 Monate im Behandlungsarm und 4,63 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,99 [0,74; 1,32]; p=0,9323).

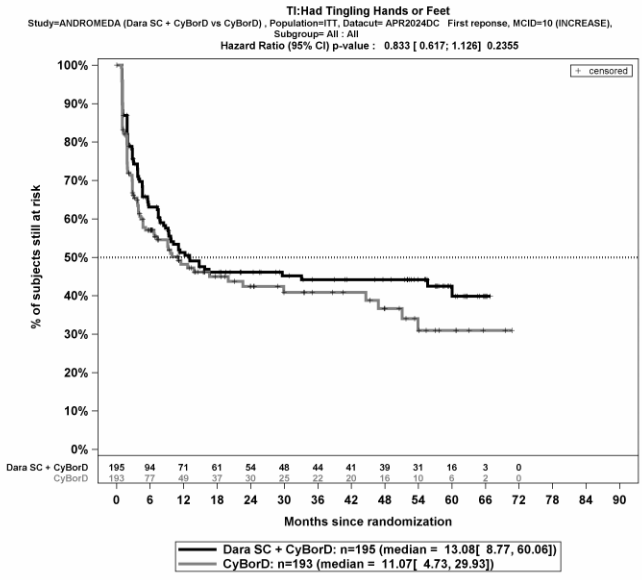


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

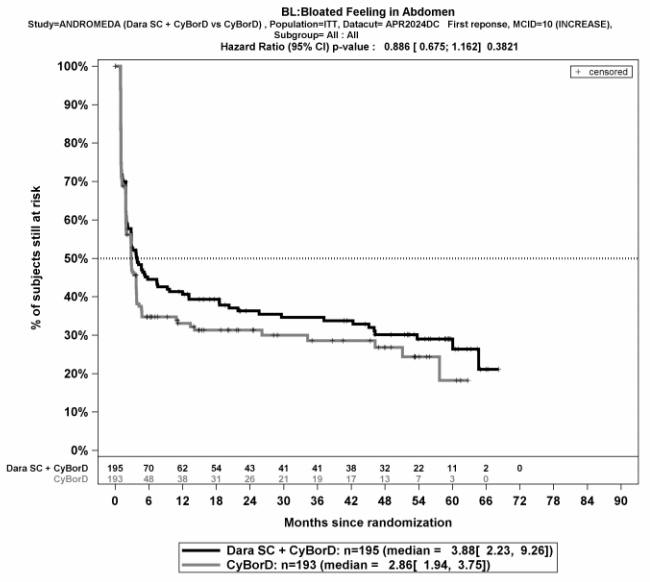


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verschlechterung ≥MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

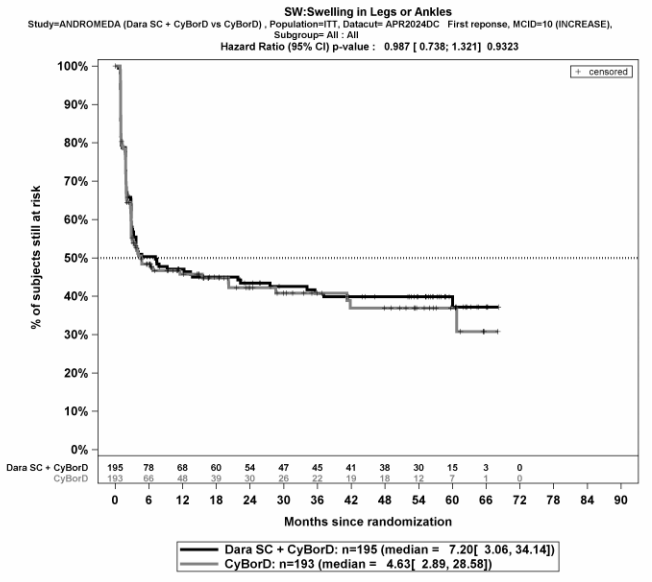


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel Verschlechterung ≥MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

Einzelitems – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ Einzelitems* – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ Einzelitems	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Kribbeln an Händen und Füßen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte [e]								
ANDROMEDA	74/195 (37,9%)	NA [9,30; NA]	64/193 (33,2%)	NA [22,27; NA]	1,24 [0,81; 1,88] p=0,3216	1,14 [0,88; 1,49] p=0,3214	4,80% [-4,70%; 14,20%] p=0,3203	1,10 [0,78; 1,54] p=0,5788
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte [f]								
ANDROMEDA	54/195 (27,7%)	NA [NA; NA]	61/193 (31,6%)	NA [23,36; NA]	0,82 [0,53; 1,28] p=0,3907	0,87 [0,64; 1,19] p=0,3908	-4,00% [-13,10%; 5,10%] p=0,3889	0,81 [0,56; 1,17] p=0,2530
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte [g]								
ANDROMEDA	90/195 (46,2%)	9,49 [5,55; 33,22]	85/193 (44,0%)	9,72 [4,60; NA]	1,09 [0,73; 1,62] p=0,6853	1,05 [0,84; 1,30] p=0,6853	2,10% [-7,90%; 12,00%] p=0,6853	0,94 [0,69; 1,27] p=0,6671

EORTC QLQ Einzelitems	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

e: Item aus dem EORTC QLQ-MY20

f: Item aus dem EORTC QLQ-OV28

g: Item aus dem EORTC QLQ-PR25

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; EORTC QLQ-OV28: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer Module 28; EORTC QLQ-PR25: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate Cancer Module 25; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kribbeln an Händen und Füßen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 74 Ereignisse (37,9 %) und im Kontrollarm 64 Ereignisse (33,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,10 [0,78; 1,54]; p=0,5788).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Völlegefühl im Bauch/Magen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 54 Ereignisse (27,7 %) und im Kontrollarm 61 Ereignisse (31,6 %). 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=0,81 [0,56; 1,17]; p=0,2530).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 90 Ereignisse (46,2 %) und im Kontrollarm 85 Ereignisse (44,0 %). 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 9,49 Monate im Behandlungsarm und 9,72 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,69; 1,27]; p=0,6671).

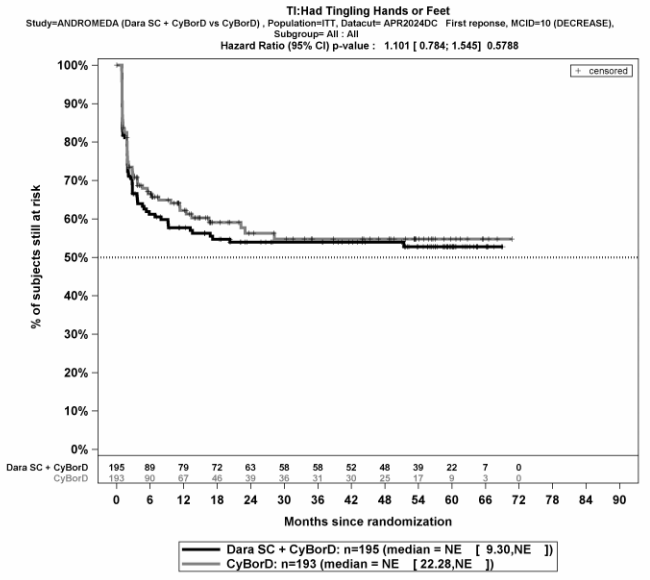


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kribbeln an Händen und Füßen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

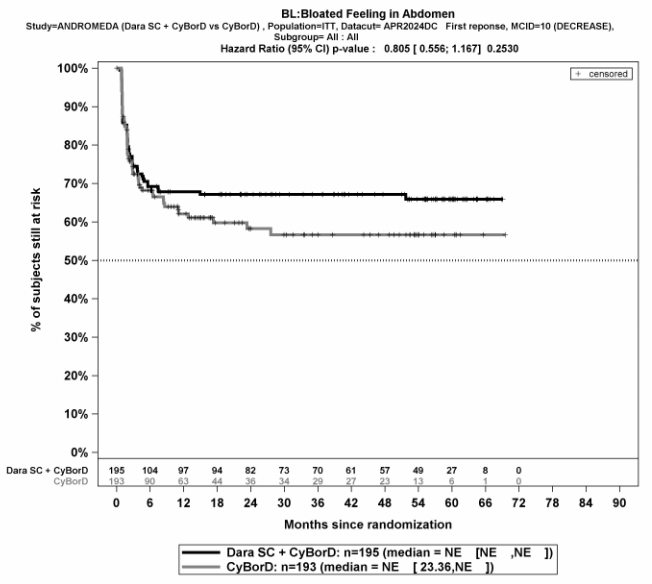


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen Verbesserung ≥MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

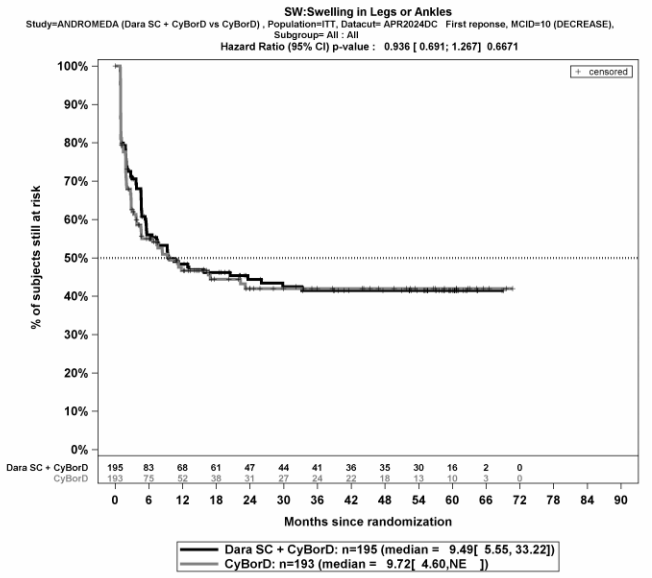


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel Verbesserung ≥MCID 10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.1.3.1 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 4-71: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen*

Studie	Operationalisierung
ANDROMEDA	*Operationalisierung* Das Instrument EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur patientenberichteten Erhebung von Lebensqualität und Symptomen. Das Instrument EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden. *Symptomskalen:* • Multi-Item-Symptomskalen o Fatigue (3 Fragen) o Übelkeit/Erbrechen (2 Fragen) o Schmerz (2 Fragen) • Single-Item Symptomskalen o Dyspnoe o Insomnie o Appetitlosigkeit o Obstipation o Diarrhö o Finanzielle Schwierigkeiten Die Symptomskalen werden den Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Das Single-Item Finanzielle Schwierigkeiten ist im Kontext der frühen Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher nicht dargestellt (84). *Funktionsskalen:* • Rollenfunktion (2 Fragen) • Emotionale Funktion (4 Fragen) • Physische Funktion (5 Fragen) • Kognitive Funktion (2 Fragen) • Soziale Funktion (2 Fragen) Zusätzlich bilden zwei Fragen die Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand. Diese und die Funktionsskalen werden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Das Instrument enthält 28 Elemente mit einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte). Zwei zusätzliche Elemente verwenden 7 Antwortoptionen: 1 = Sehr schlecht, bis 7 = Ausgezeichnet (1 bis 7 Punkte). Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (50) in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Bewertung bedeutet eine

Studie	Operationalisierung
	höhere (bessere) Gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptomniveau. EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen: Eine höhere Punktezahl im Allgemeinen Gesundheitszustand und in den Funktionsskalen ist mit einer Verbesserung des Allgemeinen Gesundheitszustandes und einer Verbesserung der Lebensqualität zu interpretieren. Die Änderung im Allgemeinen Gesundheitszustand und in den Funktionsskalen unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. *Erhebungszeitpunkte* Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer sind (jeweils bis zu 4 Tage vor jeglicher Studienmedikation und vor allen anderen Prozeduren): • Zyklus 1 Tag 1 (Baseline) • Zyklus 2-6 Tag 1 • Zyklus 7+: alle 8 Wochen (D-VCd-Arm) • 30 Tage nach Behandlungsende (±3 Tage) • zum Start einer nachfolgenden Therapie • alle 6 Monate bis zum Erreichen von MOD-PFS • 16 Wochen nach MOD-PFS (±14 Tage) • 32 Wochen nach MOD-PFS (±14 Tage) *Analyse-Populationen* Die Auswertungen erfolgen innerhalb der ITT-Population. *Auswertungen* Die Veränderungen werden im zeitlichen Verlauf sowie durch Responderanalysen dargestellt. Für die Responderanalysen werden stratifizierte Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Es wird mittels eines Cox Proportional Hazard-Modells das Hazard Ratio (HR) berechnet. Zusätzlich werden stratifizierte Analysen für 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. Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird als Responsekriterium für die Responderanalysen die minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) in Höhe von 10 Punkten verwendet. Es wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verschlechterung bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verschlechterung im EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und in den EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen um eine MCID ≥10 Punkte berichtet. Eine Darstellung der Veränderung um ein Responsekriterium in Höhe von 15 % der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments ist gemäß den Angaben auf der Website des G-BA (100) für den EORTC QLQ-C30 nicht erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2). Die Veränderung wird als erstmalig auftretende Veränderung präsentiert. Studienteilnehmer, die infolge einer Krankheitsprogression verstorben sind, werden abweichend vom SAP nicht als Studienteilnehmer mit einem Ereignis für Verschlechterung gewertet.

Studie	Operationalisierung
	Datenschnitte Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 2. Datenschnitt: 17.04.2024

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan.

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 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* für die Studie ANDROMEDA weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EORTC QLQ-C30 untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Studienteilnehmer. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie ANDROMEDA für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-53 in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.7 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 aus der ITT-Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie ANDROMEDA für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-53 in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.7 dargestellt.

In der Population unter Behandlung ist die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline (Zyklus 1 Tag 1) in beiden Armen oberhalb von 90 % (91,8 % im D-VCd-Arm, 92,2 % im VCd-Arm). Im D-VCd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 23 Tag 1 bei oder oberhalb von 70 %. Im VCd-Arm ist die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 Tag 1 oberhalb von 60 %. Ab Zyklus 7 Tag 1 ist die Rücklaufquote im VCd-Arm bei 0 %, da die maximale Therapiedauer für diesen Therapiearm erreicht wurde.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (91,8 % im D-VCd-Arm, 92,7 % im VCd-Arm). Im D-VCd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 11 Tag 1 oberhalb von 70 %, um danach auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im VCd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 5 Tag 1 oberhalb von 70 %, um danach auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Im D-VCd-Arm ist für 170 Studienteilnehmer (87,2 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den VCd-Arm ist dieses für 169 Studienteilnehmer (87,6 %) der Fall. Somit sind in beiden Armen insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (2. Datenschnitt: D-VCd: 21,3 Monate, VCd: 5,3 Monate). Während D-VCd bis zum Eintritt des MOD-PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über 6 Zyklen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern sind für das Instrument EORTC QLQ-C30 unterschiedlich (2. Datenschnitt: D-VCd: 34,55 Monate, VCd: 6,24 Monate).

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen *für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verlaufswerte

Tabelle 4-73: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANDROMEDA						
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand	**D-VCd**			**VCd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	59,17	23,29	178	62,36	22,43
Zyklus 2 Tag 1	155	57,37	20,74	158	58,91	19,87
Zyklus 3 Tag 1	155	56,61	21,50	148	57,83	21,74
Zyklus 4 Tag 1	145	59,37	20,72	137	58,39	21,26
Zyklus 5 Tag 1	142	59,51	19,91	127	56,30	21,46
Zyklus 6 Tag 1	140	60,95	18,08	110	61,44	20,72
Zyklus 7 Tag 1	129	60,85	20,11			
Zyklus 9 Tag 1	118	64,55	19,22			
Zyklus 11 Tag 1	118	68,08	17,03			
Zyklus 13 Tag 1	112	67,86	19,21			
Zyklus 15 Tag 1	109	66,82	16,35			
Zyklus 17 Tag 1	114	70,10	17,35			
Zyklus 19 Tag 1	108	69,99	16,74			
Zyklus 21 Tag 1	101	69,06	17,53			
Zyklus 23 Tag 1	102	71,08	16,57			

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

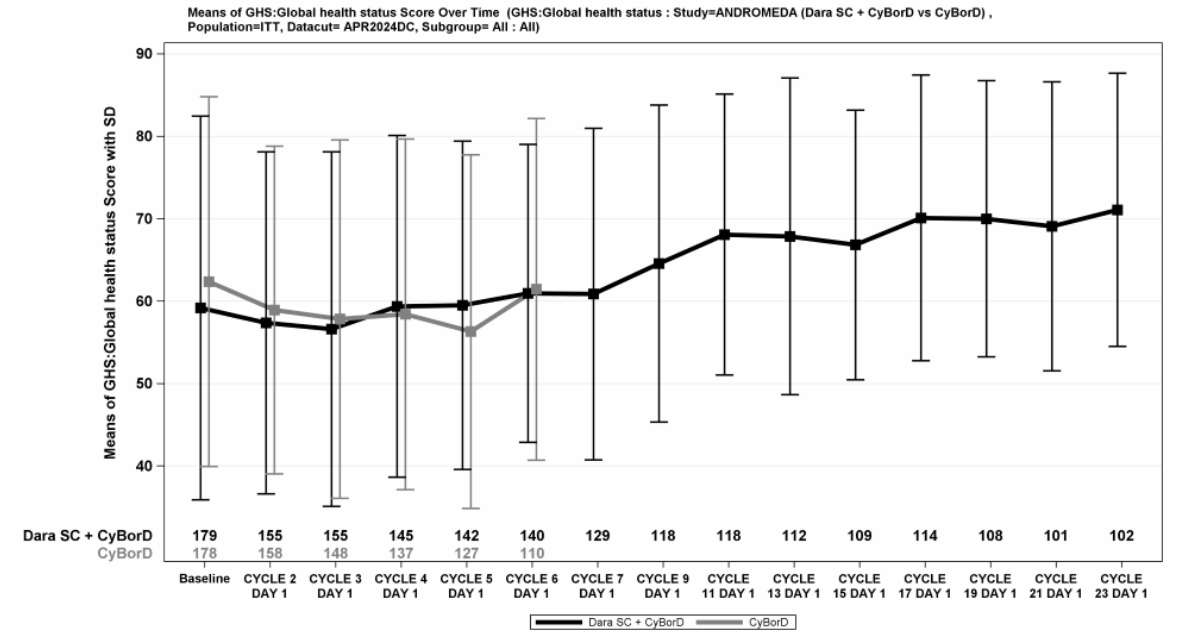


Abbildung 4-52: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

ANDROMEDA						
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	**D-VCd**			**VCd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	63,41	34,35	178	68,07	29,95
Zyklus 2 Tag 1	155	60,32	31,11	158	62,98	31,57
Zyklus 3 Tag 1	155	59,25	31,68	148	62,84	30,50
Zyklus 4 Tag 1	145	60,69	32,49	137	61,19	30,99
Zyklus 5 Tag 1	142	62,56	31,71	127	61,29	31,00
Zyklus 6 Tag 1	140	62,38	31,63	110	64,24	30,19
Zyklus 7 Tag 1	129	63,82	31,81			
Zyklus 9 Tag 1	118	70,20	29,63			
Zyklus 11 Tag 1	118	70,90	29,89			
Zyklus 13 Tag 1	112	71,88	29,68			
Zyklus 15 Tag 1	109	72,17	28,69			
Zyklus 17 Tag 1	114	74,12	26,80			
Zyklus 19 Tag 1	108	76,08	27,18			
Zyklus 21 Tag 1	101	73,76	27,82			
Zyklus 23 Tag 1	102	75,49	27,32			

ANDROMEDA
Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

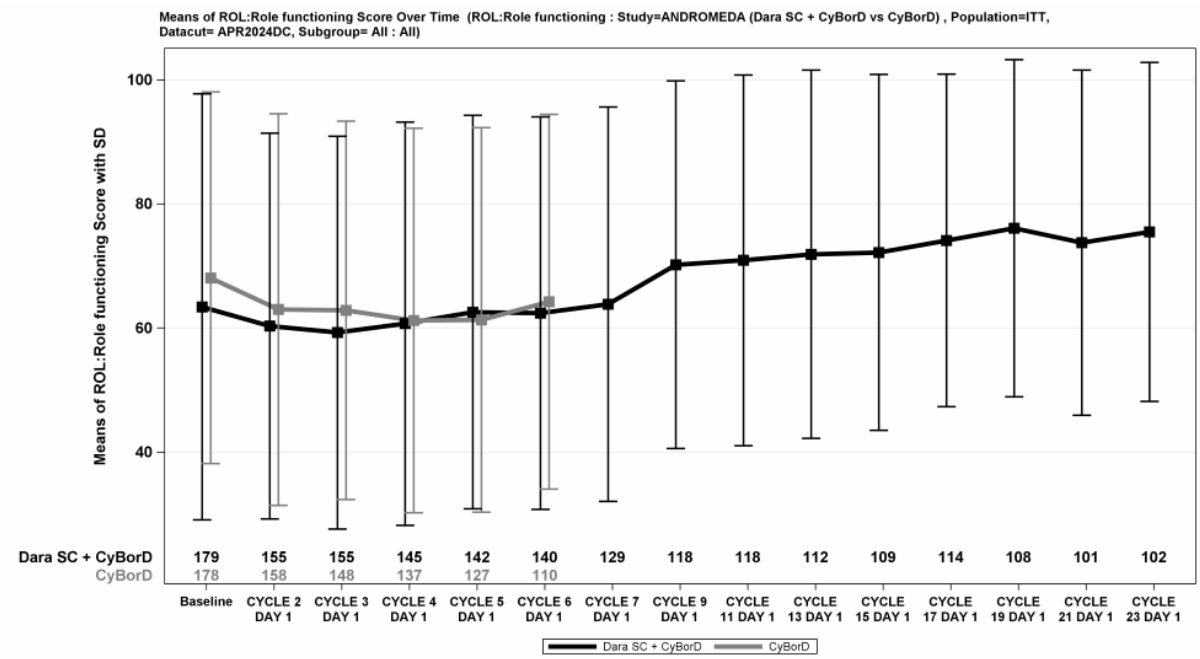


Abbildung 4-53: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

ANDROMEDA						
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	**D-VCd**			**VCd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	74,16	20,30	178	73,41	22,04
Zyklus 2 Tag 1	155	79,14	20,73	158	77,85	20,60
Zyklus 3 Tag 1	155	78,50	20,70	148	75,73	22,82
Zyklus 4 Tag 1	145	81,49	19,48	137	75,55	22,76
Zyklus 5 Tag 1	142	79,11	22,10	127	73,23	24,48
Zyklus 6 Tag 1	140	79,29	20,25	110	75,76	23,75
Zyklus 7 Tag 1	129	80,10	22,11			
Zyklus 9 Tag 1	118	83,12	19,50			
Zyklus 11 Tag 1	118	83,76	19,33			
Zyklus 13 Tag 1	112	82,96	20,21			
Zyklus 15 Tag 1	109	82,26	20,98			
Zyklus 17 Tag 1	114	83,70	21,13			
Zyklus 19 Tag 1	108	83,49	21,04			
Zyklus 21 Tag 1	101	83,17	21,34			
Zyklus 23 Tag 1	102	84,31	20,08			

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

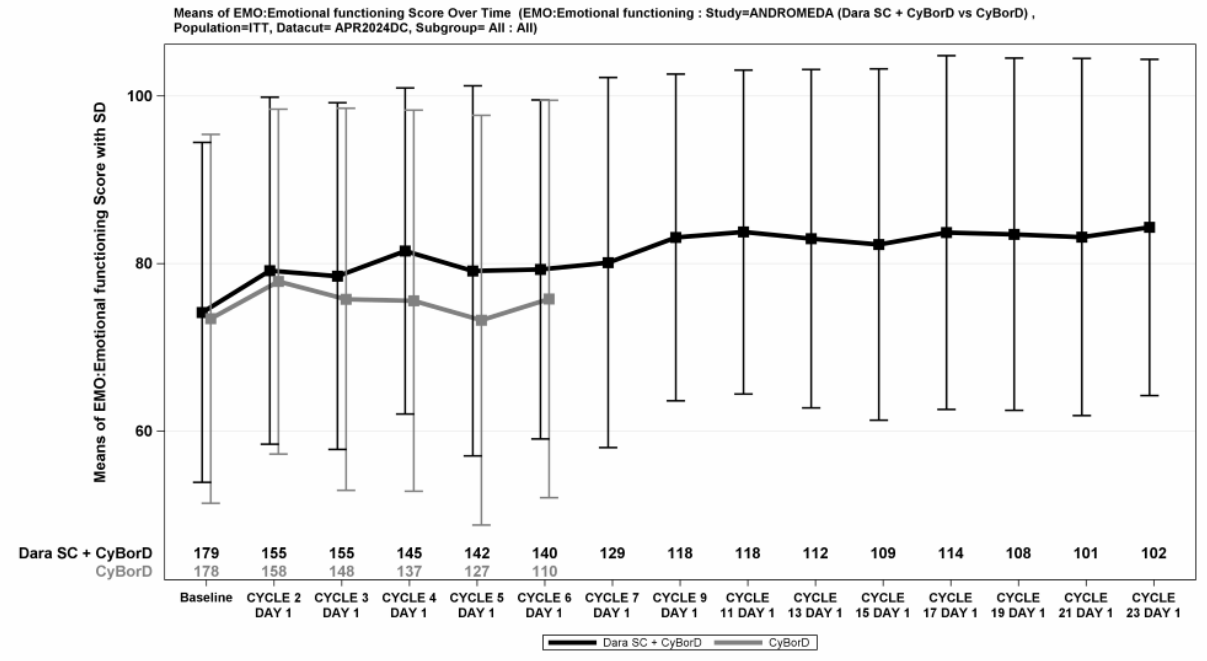


Abbildung 4-54: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-76: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Physische Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANDROMEDA						
EORTC QLQ-C30 Physische Funktion	**D-VCd**			**VCd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	70,06	22,90	178	72,43	22,13
Zyklus 2 Tag 1	155	69,20	22,34	158	69,58	24,10
Zyklus 3 Tag 1	155	67,83	23,60	148	70,59	22,82
Zyklus 4 Tag 1	145	69,24	22,98	137	71,10	22,70
Zyklus 5 Tag 1	142	70,99	22,19	127	69,71	23,45
Zyklus 6 Tag 1	140	71,91	22,37	110	71,27	22,75
Zyklus 7 Tag 1	129	73,64	21,01			
Zyklus 9 Tag 1	118	76,50	20,68			
Zyklus 11 Tag 1	118	78,98	20,15			
Zyklus 13 Tag 1	112	78,21	20,60			
Zyklus 15 Tag 1	109	78,96	21,11			
Zyklus 17 Tag 1	114	80,47	18,85			
Zyklus 19 Tag 1	108	80,93	20,31			
Zyklus 21 Tag 1	101	80,66	20,88			
Zyklus 23 Tag 1	102	81,44	20,09			

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

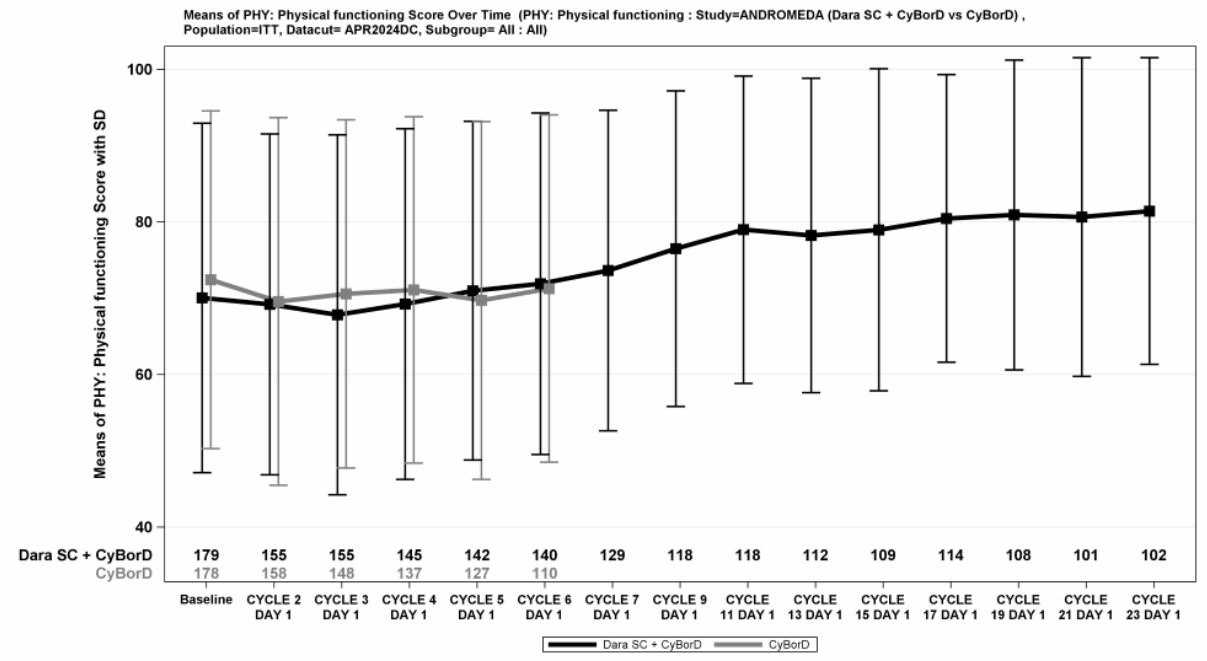


Abbildung 4-55: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Physische Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-77: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANDROMEDA						
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	**D-VCd**			**VCd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	83,89	21,19	178	84,64	20,16
Zyklus 2 Tag 1	155	85,91	20,38	158	84,60	19,96
Zyklus 3 Tag 1	155	82,47	21,97	148	81,19	20,96
Zyklus 4 Tag 1	145	81,15	22,07	137	80,90	23,44
Zyklus 5 Tag 1	142	80,87	24,87	127	80,05	21,62
Zyklus 6 Tag 1	140	81,67	23,08	110	80,91	21,87
Zyklus 7 Tag 1	129	79,97	22,38			
Zyklus 9 Tag 1	118	82,91	20,95			
Zyklus 11 Tag 1	118	83,90	20,67			
Zyklus 13 Tag 1	112	84,08	21,62			
Zyklus 15 Tag 1	109	83,79	21,45			
Zyklus 17 Tag 1	114	83,77	21,44			
Zyklus 19 Tag 1	108	85,65	18,72			
Zyklus 21 Tag 1	101	83,83	21,27			
Zyklus 23 Tag 1	102	85,95	19,30			

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

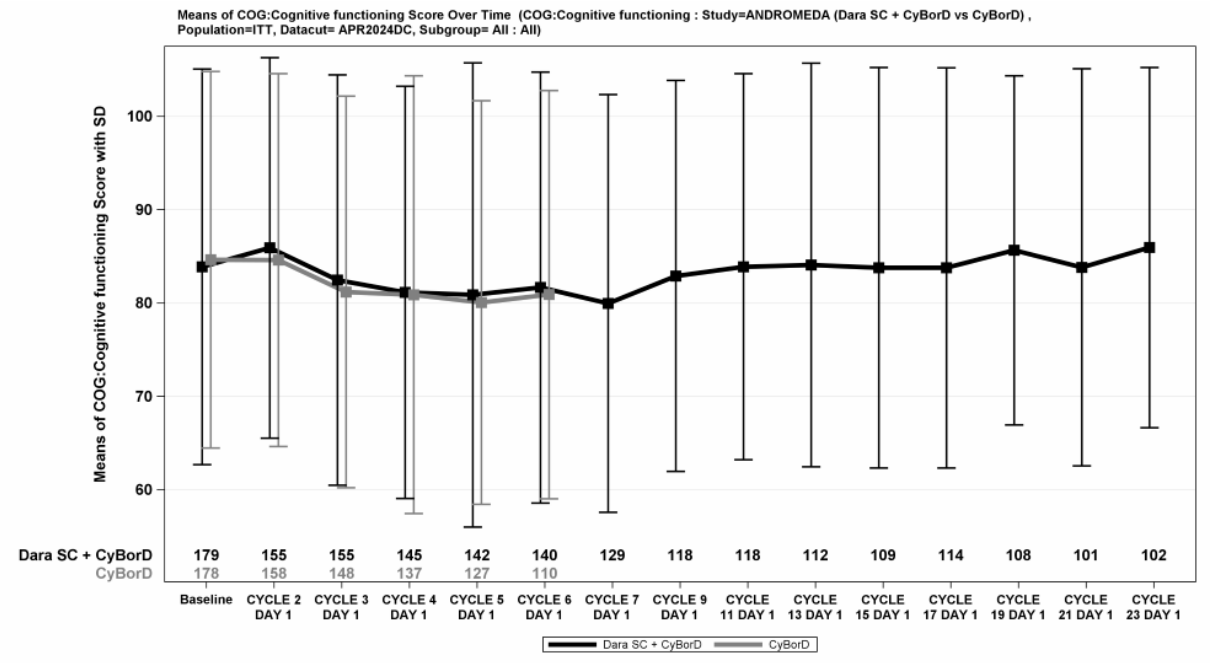


Abbildung 4-56: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-78: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANDROMEDA						
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	**D-VCd**			**VCd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	195			193		
Baseline	179	71,88	30,41	178	75,47	28,74
Zyklus 2 Tag 1	155	69,14	26,71	158	70,25	26,16
Zyklus 3 Tag 1	155	68,82	28,15	148	71,06	26,32
Zyklus 4 Tag 1	145	65,98	29,85	137	68,49	31,23
Zyklus 5 Tag 1	142	68,08	28,04	127	65,22	30,36
Zyklus 6 Tag 1	140	67,26	28,30	110	66,36	30,03
Zyklus 7 Tag 1	129	69,64	29,79			
Zyklus 9 Tag 1	118	74,15	28,04			
Zyklus 11 Tag 1	118	76,84	26,69			
Zyklus 13 Tag 1	112	79,32	26,11			
Zyklus 15 Tag 1	109	77,22	27,18			
Zyklus 17 Tag 1	114	78,07	24,32			
Zyklus 19 Tag 1	108	79,17	25,39			
Zyklus 21 Tag 1	101	79,04	26,74			
Zyklus 23 Tag 1	102	79,09	26,91			

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

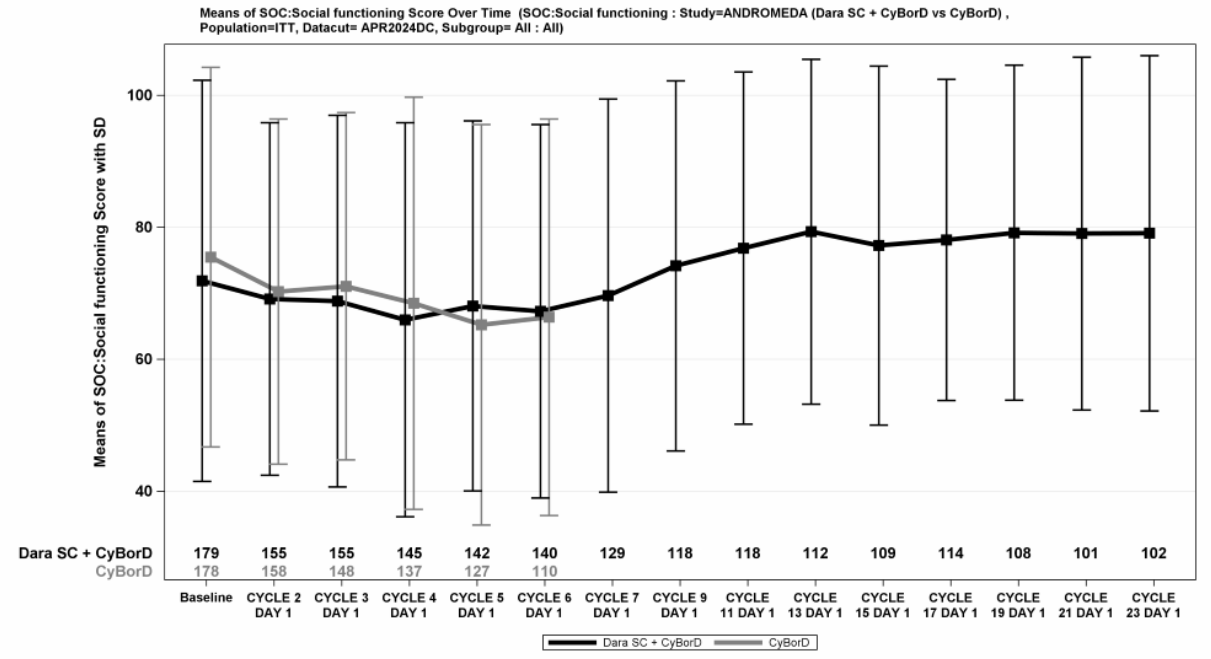


Abbildung 4-57: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Responderanalysen

Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte

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

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
ANDROMEDA	107/195 (54,9%)	4,70 [2,96; 7,42]	114/193 (59,1%)	2,89 [2,37; 3,78]	0,85 [0,57; 1,26] p=0,4134	0,93 [0,78; 1,11] p=0,4146	-4,10% [-14,00%; 5,80%] p=0,4150	0,82 [0,63; 1,08] p=0,1581
Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
ANDROMEDA	112/195 (62,6%)	2,70 [1,94; 4,60]	122/193 (63,2%)	2,83 [1,97; 3,70]	0,98 [0,65; 1,49] p=0,9243	0,99 [0,85; 1,15] p=0,9239	-0,5% [-10,0%; 9,0%] p=0,9241	0,88 [0,68; 1,13] p=0,3147
Emotionale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
ANDROMEDA	76/195 (39,0%)	47,70 [16,69; NA]	82/193 (42,5%)	12,22 [4,21; 58,58]	0,86 [0,58; 1,30] p=0,4863	0,92 [0,72; 1,17] p=0,4824	-3,5% [-13,3%; 6,3%] p=0,4820	0,78 [0,57; 1,08] p=0,1354
Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
ANDROMEDA	112/195 (57,4%)	4,73 [2,83; 17,02]	109/193 (56,5%)	3,75 [2,83; 4,76]	1,05 [0,70; 1,57] p=0,8101	1,02 [0,86; 1,21] p=0,8084	1,2% [-8,6%; 11,0%] p=0,8085	0,86 [0,66; 1,13] p=0,2794
Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
ANDROMEDA	114/195 (58,5%)	5,58 [4,14; 9,23]	111/193 (57,5%)	3,81 [2,83; 4,76]	1,04 [0,69; 1,55] p=0,8615	1,01 [0,86; 1,20] p=0,8610	0,90% [-9,00%; 10,70%] p=0,8611	0,85 [0,65; 1,11] p=0,2220

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
ANDROMEDA	125/195 (64,1%)	2,79 [1,94; 3,09]	114/193 (59,1%)	2,86 [1,97; 3,75]	1,25 [0,83; 1,89] p=0,2810	1,09 [0,93; 1,27] p=0,2813	5,30% [-4,30%; 14,90%] p=0,2812	1,09 [0,84; 1,41] p=0,5205

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar (Not Available); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 107 Ereignisse (54,9 %) und im Kontrollarm 114 Ereignisse (59,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,70 Monate im Behandlungsarm und 2,89 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,82 [0,63; 1,08]; p=0,1581).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (NA %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (NA %). Für 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; 1,13]; p=0,3147).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 76 Ereignisse (39,0 %) und im Kontrollarm 82 Ereignisse (42,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 47,70 Monate im Behandlungsarm und 12,22 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,78 [0,57; 1,08]; p=0,1354).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 112 Ereignisse (57,4 %) und im Kontrollarm 109 Ereignisse (56,5 %). 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 4,73 Monate im Behandlungsarm und 3,75 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,66; 1,13]; p=0,2794).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 114 Ereignisse (58,5 %) und im Kontrollarm 111 Ereignisse (57,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,58 Monate im Behandlungsarm und 3,81 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,85 [0,65; 1,11] p=0,2220).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 125 Ereignisse (64,1 %) und im Kontrollarm 114 Ereignisse (59,1 %). 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 2,79 Monate im Behandlungsarm und 2,86 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,09 [0,84; 1,41]; p=0,5205).

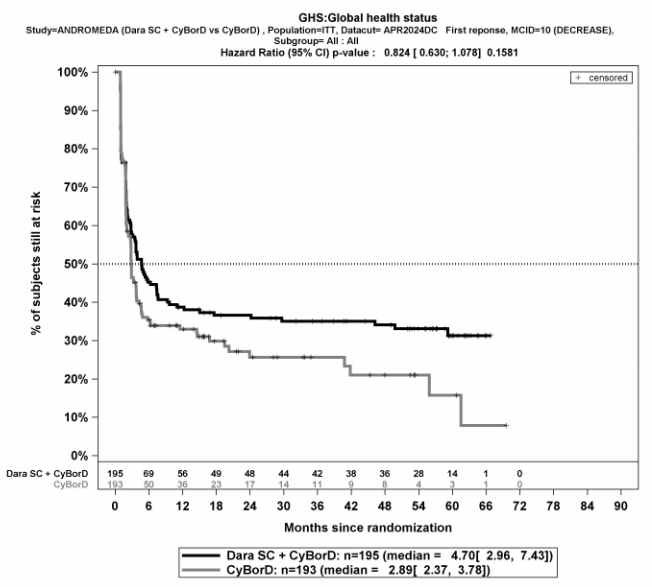


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

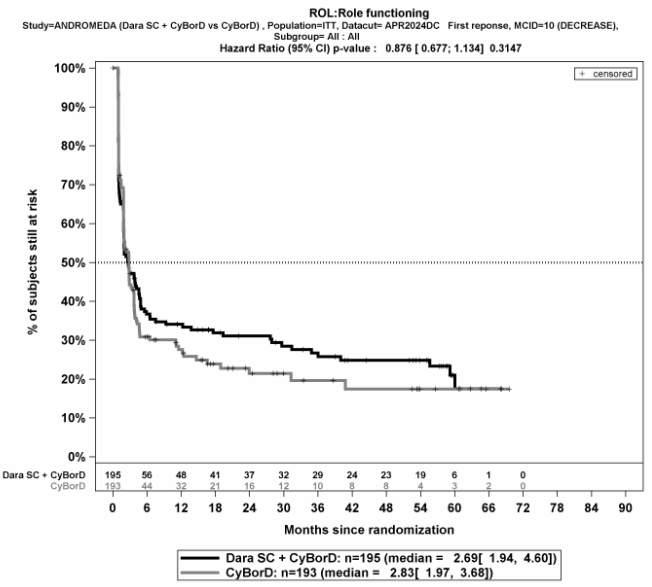


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

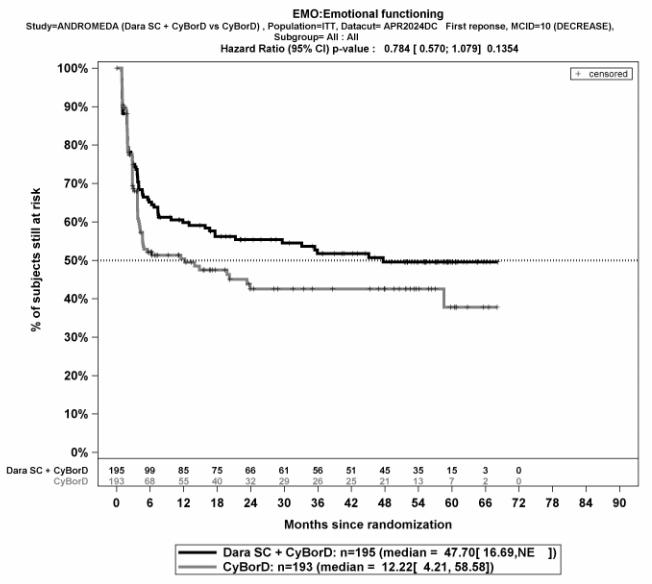


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

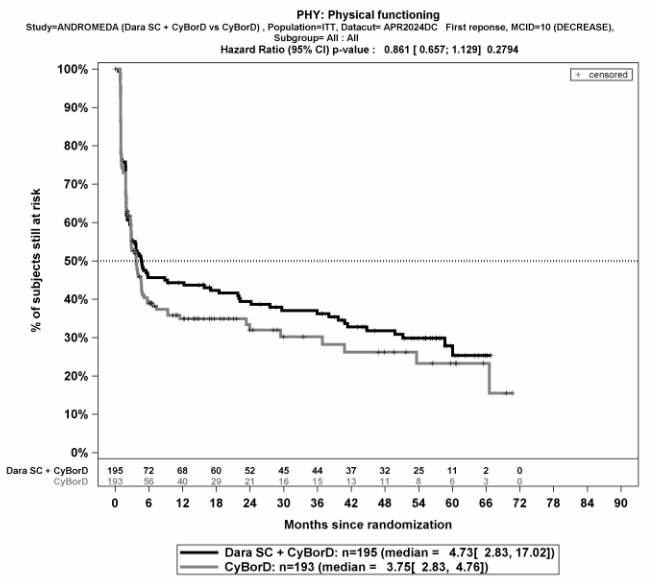


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

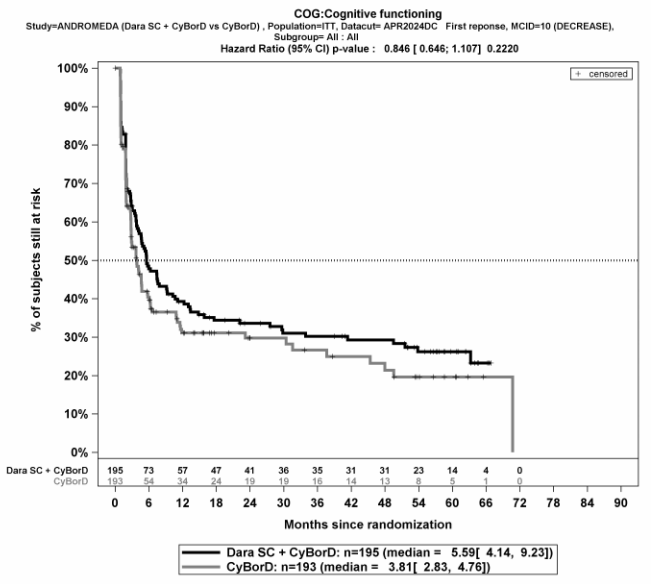


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

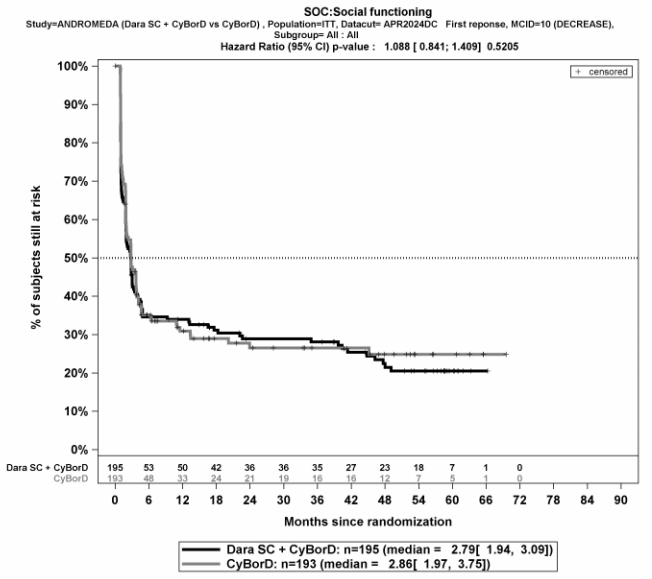


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

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

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.10.

Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
ANDROMEDA	98/195 (50,3%)	7,82 [3,94; 17,18]	74/193 (38,3%)	32,36 [13,73; 50,59]	1,61 [1,08; 2,41] p=0,0195	1,31 [1,04; 1,64] p=0,0213	11,80% [1,90%; 21,60%] p=0,0192	1,34 [0,98; 1,83] p=0,0635
Rollenfunktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
ANDROMEDA	96/195 (49,2%)	9,72 [3,98; 31,51]	79/193 (40,9%)	24,90 [5,52; NA]	1,40 [0,94; 2,10] p=0,1037	1,20 [0,96; 1,50] p=0,1040	8,20% [-1,60%; 18,00%] p=0,1006	1,08 [0,80; 1,46] p=0,6159
Emotionale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
ANDROMEDA	106/195 (54,4%)	3,78 [2,89; 7,39]	90/193 (46,6%)	7,46 [3,75; 22,44]	1,35 [0,91; 2,00] p=0,1398	1,16 [0,95; 1,42] p=0,1425	7,50% [-2,50%; 17,50%] p=0,1401	1,08 [0,81; 1,45] p=0,5791
Physische Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
ANDROMEDA	104/195 (53,3%)	11,04 [5,65; 17,58]	73/193 (37,8%)	28,55 [15,51; NA]	1,91 [1,26; 2,88] p=0,0022	1,41 [1,13; 1,75] p=0,0024	15,40% [5,80%; 25,10%] p=0,0018	1,32 [0,98; 1,79] p=0,0701
Kognitive Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
ANDROMEDA	67/195 (34,4%)	NA [52,30; NA]	56/193 (29,0%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,82; 1,94] p=0,2946	1,17 [0,87; 1,57] p=0,2972	4,90% [-4,30%; 14,10%] p=0,2932	1,12 [0,79; 1,61] p=0,5229

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
ANDROMEDA	87/195 (44,6%)	22,37 [9,46; NA]	64/193 (33,2%)	NA [25,99; NA]	1,62 [1,07; 2,44] p=0,0217	1,34 [1,04; 1,73] p=0,0229	11,40% [1,80%; 21,10%] p=0,0206	1,19 [0,86; 1,65] p=0,3050

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 98 Ereignisse (50,3 %) und im Kontrollarm 74 Ereignisse (38,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,61 [1,08; 2,41]; p=0,0195), das Relative Risiko (RR=1,31 [1,04; 1,64]; p=0,0213) und die Risikodifferenz (RD=11,80 % [1,90 %; 21,60 %]; p=0,0192) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,82 Monate im Behandlungsarm und 32,36 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,34 [0,98; 1,83]; p=0,0635).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 96 Ereignisse (49,2 %) und im Kontrollarm 79 Ereignisse (40,9 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,72 Monate im Behandlungsarm und 24,90 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,08 [0,80; 1,46]; p=0,6159).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 106 Ereignisse (54,4 %) und im Kontrollarm 90 Ereignisse (46,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,78 Monate im Behandlungsarm und 7,46 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,08 [0,81; 1,45]; p=0,5791).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 104 Ereignisse (53,3 %) und im Kontrollarm 73 Ereignisse (37,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,91 [1,26; 2,88]; p=0,0022), das Relative Risiko (RR=1,41 [1,13; 1,75]; p=0,0024) und die Risikodifferenz (RD=15,40 % [5,80 %; 25,10 %]; p=0,0018) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 11,04 Monate im Behandlungsarm und 28,55 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,32 [0,98; 1,79]; p=0,0701).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 67 Ereignisse (34,4 %) und im Kontrollarm 56 Ereignisse (29,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,12 [0,79; 1,61]; p=0,5229).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* im Behandlungsarm 87 Ereignisse (44,6 %) und im Kontrollarm 64 Ereignisse (33,2 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,62 [1,07; 2,44]; p=0,0217), das Relative Risiko (RR=1,34 [1,04; 1,73]; p=0,0229) und die Risikodifferenz (RD=11,40 % [1,80 %; 21,10 %]; p=0,0206) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 22,37 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,19 [0,86; 1,65]; p=0,3050).

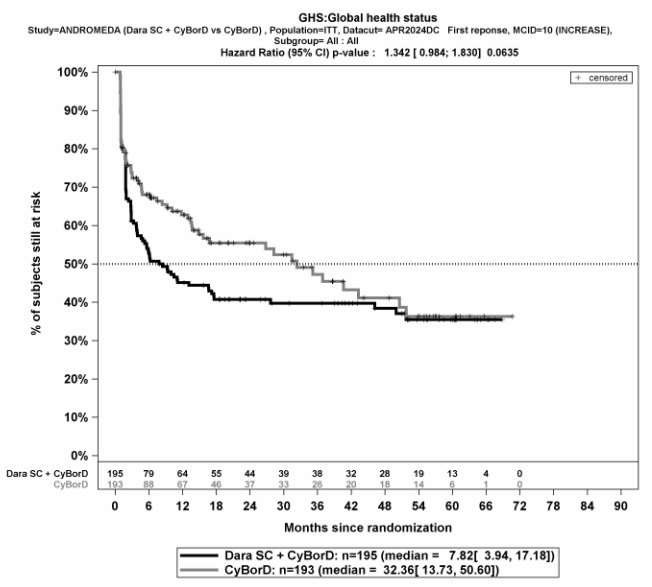


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

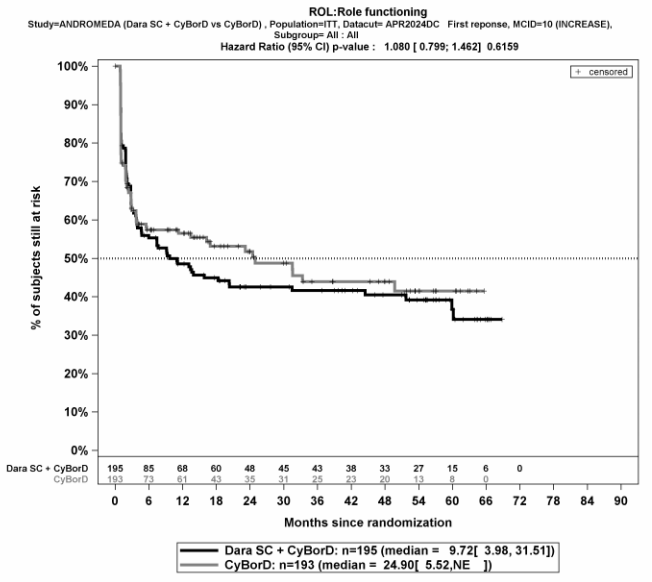


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

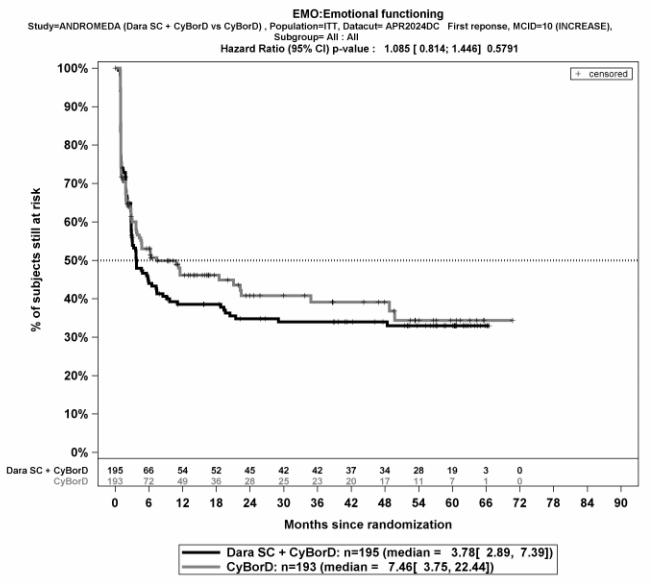


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

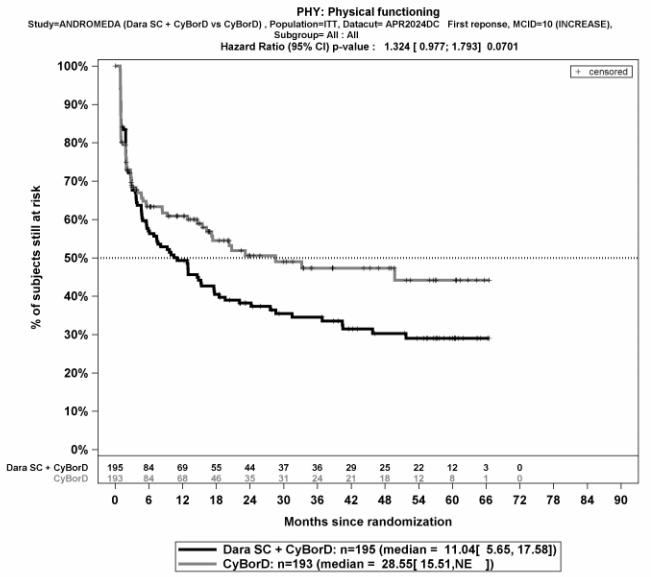


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Physische Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

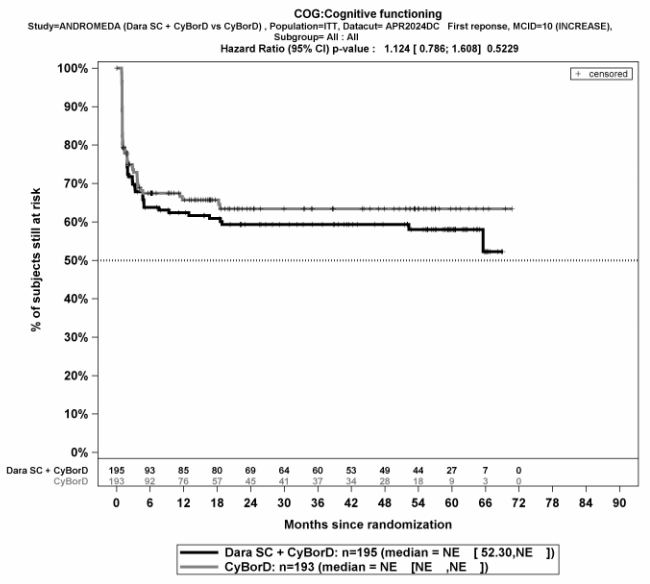


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

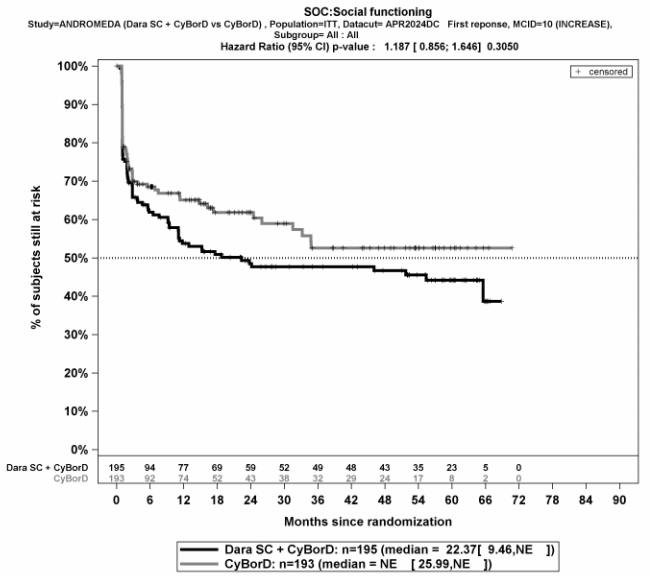


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

4.3.1.3.1.3.2 SF-36v2 Summenskalen – RCT

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

Tabelle 4-81: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *SF-36v2 Summenskalen*

Studie	Operationalisierung
ANDROMEDA	*Operationalisierung* Das Instrument SF-36v2 ist ein mehrdimensionales, generisches Instrument zur patientenberichteten Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Das Instrument SF-36v2 umfasst 36 Einzelfragen, die acht Domänen zugeordnet werden, aus denen zwei Summenskalen abgeleitet werden, die Summenskala Psychische Gesundheit (Mental Component Summary, MCS) und die Summenskala Körperliche Gesundheit (Physical Component Summary, PCS). MCS: • Vitalität (4 Fragen) • Soziale Funktionsfähigkeit (2 Fragen) • Emotionale Rollenfunktion (3 Fragen) • Psychisches Wohlbefinden (5 Fragen) PCS: • Körperliche Funktionsfähigkeit (10 Fragen) • Körperliche Rollenfunktion (4 Fragen) • Körperliche Schmerzen (2 Fragen) • Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (5 Fragen) Die Frage zur Gesundheitsveränderung in den vergangenen 12 Monaten bleibt in der Auswertung der Summenskalen unberücksichtigt. Der Erinnerungszeitraum beträgt 4 Wochen (vergangene 4 Wochen). Die Fragen des Instruments werden mit Hilfe einer drei-, fünf- oder sechsstufigen Likert-Skala beantwortet. Dabei ist die Fragestellung jeweils so gewählt, dass höhere Werte einen besseren Zustand beschreiben. Aus den Rohwerten der Fragen werden die Rohwerte der jeweiligen Dimension gebildet. Diese werden in einem nächsten Schritt emäß dem SF-36v2-Manual (77) auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Die erhaltenen transformierten Domänen werden durch Bildung eines z-Scores auf Basis der Mittelwerte und Standardabweichungen einer Normstichprobe normiert (77). Im Anschluss werden zur Berechnung der beiden Summenskalen die z-Scores aller acht Domänen mit ihrer jeweiligen Gewichtung addiert, wobei die unter der jeweiligen Summenskala genannten Domänen mit einem numerisch positiven und höheren Anteil in der jeweiligen Summenskala berücksichtigt werden (77). Die z-Scores der Summenskalen werden durch Multiplikation mit dem Faktor 10 und der Addition von 50 in T-Scores umgewandelt. Auf diese Weise wird für die Normstichprobe für die Summenskalen eine Verteilung mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10 erhalten. Ein T-Score über 50 in der jeweiligen Summenskala bedeutet eine höhere (bessere) Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich mit der mittleren gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Normbevölkerung. *SF-36v2 Summenskalen MCS und PCS:* Ein höherer Wert in der jeweiligen Summenskala ist mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu interpretieren. Die Änderung in den Summenskalen unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline.

Studie	Operationalisierung
	Erhebungszeitpunkte Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments SF-36v2 durch den Studienteilnehmer sind (jeweils bis zu 4 Tage vor jeglicher Studienmedikation und vor allen anderen Prozeduren): • Zyklus 1 Tag 1 (Baseline) • Zyklus 2-6 Tag 1 • Zyklus 7+: alle 8 Wochen (D-VCd-Arm) • 30 Tage nach Behandlungsende (±3 Tage) • zum Start einer nachfolgenden Therapie • alle 6 Monate bis zum Erreichen von MOD-PFS • 16 Wochen nach MOD-PFS (±14 Tage) • 32 Wochen nach MOD-PFS (±14 Tage) *Analyse-Populationen* Die Auswertungen erfolgen innerhalb der ITT-Population. *Auswertungen* Die Veränderungen werden im zeitlichen Verlauf sowie durch Responderanalysen dargestellt. Für die Responderanalysen werden stratifizierte Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Es wird mittels eines Cox Proportional Hazard-Modells das Hazard Ratio (HR) berechnet. Zusätzlich werden stratifizierte Analysen für 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. Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird als Responsekriterium für die Responderanalysen 15 % der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments (hier: MCS: Schwellenwert ≥9,6 Punkte, PCS: Schwellenwert ≥9,4 Punkte) verwendet. Es wird die Veränderung in Form einer Verbesserung bzw. Verschlechterung sowie in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den SF-36v2 Summenskalen MCS und PCS um den Schwellenwert von 9,6 bzw. 9,4 Punkten berichtet. Die Veränderung wird als erstmalig auftretende Veränderung präsentiert. Studienteilnehmer, die infolge einer Krankheitsprogression verstorben sind, werden abweichend vom SAP nicht als Studienteilnehmer mit einem Ereignis für Verschlechterung gewertet. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 2. Datenschnitt: 17.04.2024
Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzinterfall; MCS: Summenskala Psychische Gesundheit (Mental Component Summary); MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival); PCS: Summenskala Körperliche Gesundheit (Physical Component Summary); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36v2: 36 Item Short Form Health Survey Version 2; SAP: Statistischer Analyseplan.	

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

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

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *SF-36v2 Summenskalen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument SF-36v2 vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt *SF-36v2 Summenskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *SF-36v2 Summenskalen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *SF-36v2 Summenskalen* für die Studie ANDROMEDA weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes SF-36v2 untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Studienteilnehmer. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie ANDROMEDA in der Tabelle 4-83 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *SF-36v2 Summenskalen* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält,

die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument SF-36v2 aus der ITT-Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie ANDROMEDA für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Tabelle 4-83 dargestellt.

In Tabelle 4-83 werden die Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument *SF-36v2 dargestellt*.

Tabelle 4-83: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *SF-36v2* für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt

ANDROMEDA								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				**Rücklaufquoten ITT-Population**			
	D-VCd		**VCd**		**D-VCd**		**VCd**	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	195		193		195		193	
					Studienteilnehmer mit einem Ausgangs- und mindestens einem Verlaufswert			
					176 (90,3%)		175 (90,7%)	
	Anzahl Fragebögen				**Anzahl Fragebögen**			
	Erwartet n	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet n**	**Erhalten n (%)**
Baseline	195	176 (90,3%)	193	176 (91,2%)	195	176 (90,3%)	193	177 (91,7%)
Zyklus 2 Tag 1	182	152 (83,5%)	179	155 (86,6%)	186	157 (84,4%)	189	158 (83,6%)
Zyklus 3 Tag 1	177	149 (84,2%)	163	146 (89,6%)	183	154 (84,2%)	180	150 (83,3%)
Zyklus 4 Tag 1	166	145 (87,3%)	151	137 (90,7%)	181	147 (81,2%)	178	141 (79,2%)
Zyklus 5 Tag 1	162	141 (87,0%)	134	125 (93,3%)	175	145 (82,9%)	176	126 (71,6%)
Zyklus 6 Tag 1	159	138 (86,8%)	121	109 (90,1%)	173	143 (82,7%)	175	116 (66,3%)
Zyklus 7 Tag 1	149	128 (85,9%)			170	133 (78,2%)	173	
Zyklus 9 Tag 1	143	117 (81,8%)			170	120 (70,6%)	170	
Zyklus 11 Tag 1	142	117 (82,4%)			168	120 (71,4%)	168	

ANDROMEDA								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VCd		VCd		D-VCd		VCd	
Zyklus 13 Tag 1	138	112 (81,2%)			166	116 (69,9%)	167	
Zyklus 15 Tag 1	134	109 (81,3%)			166	117 (70,5%)	165	
Zyklus 17 Tag 1	134	114 (85,1%)			166	118 (71,1%)	163	
Zyklus 19 Tag 1	132	107 (81,1%)			166	112 (67,5%)	160	
Zyklus 21 Tag 1	128	101 (78,9%)			165	107 (64,8%)	157	
Zyklus 23 Tag 1	126	102 (81,0%)			164	106 (64,6%)	155	
Behandlungs-ende					167	146 (87,4%)		
16 Wochen nach MOD-PFS					135	34 (25,2%)		
32 Wochen nach MOD-PFS					137	35 (25,5%)		
8 Wochen nach Behandlungs-ende					128	7 (5,5%)		
Follow-up 1					144	90 (62,5%)		
Follow-up 2					135	77 (57,0%)		
Follow-up 3					132	64 (48,5%)		
Follow-up 4					131	56 (42,7%)		
Follow-up 5					130	46 (35,4%)		
Follow-up 6					130	49 (37,7%)		
Follow-up 7					130	40 (30,8%)		
Follow-up 8					128	33 (25,8%)		
Survival Follow-up 1					128	2 (1,6%)		
Survival Follow-up 3					127	1 (0,8%)		

ANDROMEDA								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VCd		VCd		D-VCd		VCd	
Survival Follow-up 4					127	1 (0,8%)		

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

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

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

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; ITT: Intention To Treat; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SF-36v2: 36 Item Short Form Health Survey Version 2; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

In der Population unter Behandlung ist die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes SF-36v2 zu Baseline (Zyklus 1 Tag 1) in beiden Armen oberhalb von 90 % (90,3 % im D-VCd-Arm, 91,2 % im VCd-Arm). Im D-VCd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 23 Tag 1 bei oder oberhalb von 70 %. Im VCd-Arm ist die Rücklaufquote bis zum Zyklus 6 Tag 1 oberhalb von 80 %. Ab Zyklus 7 Tag 1 ist die Rücklaufquote im VCd-Arm bei 0 %, da die maximale Therapiedauer für diesen Therapiearm erreicht wurde.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes SF-36v2 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (90,3 % im D-VCd-Arm, 91,7 % im VCd-Arm). Im D-VCd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 11 Tag 1 oberhalb von 70 %, um danach auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im VCd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 5 Tag 1 oberhalb von 70 %, um danach auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Im D-VCd-Arm ist für 176 Studienteilnehmer (90,3 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument SF-36v2 vorhanden, für den VCd-Arm ist dieses für 176 Studienteilnehmer (91,2 %) der Fall. Somit sind in beiden Armen insgesamt Daten von über 90 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (2. Datenschnitt: D-VCd: 21,3 Monate, VCd: 5,3 Monate). Während D-VCd bis zum Eintritt des MOD-PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über 6 Zyklen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern sind für das Instrument SF-36v2 unterschiedlich (2. Datenschnitt: D-VCd: 34,55 Monate, VCd: 6,24 Monate).

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *SF-36v2 Summenskalen* in der Studie ANDROMEDA als hoch anzusehen. Der Endpunkt *SF-36v2 Summenskalen* ist in der Studie ANDROMEDA mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36v2 Summenskalen *für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

SF-36v2 Summenskalen – Verlaufswerte

Tabelle 4-84: Verlaufswerte für den Endpunkt *SF-36v2 MCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANDROMEDA						
SF-36v2 MCS	**D-VCd**			**VCd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	195			193		
Baseline	176	47,03	11,11	176	46,11	11,13
Zyklus 2 Tag 1	152	46,42	11,29	155	46,51	10,46
Zyklus 3 Tag 1	149	46,03	11,10	146	45,87	11,54
Zyklus 4 Tag 1	145	47,37	10,16	137	45,61	11,71
Zyklus 5 Tag 1	141	47,11	10,69	125	43,74	11,67
Zyklus 6 Tag 1	138	46,89	10,57	109	44,70	11,90
Zyklus 7 Tag 1	128	47,29	11,08			
Zyklus 9 Tag 1	117	48,74	10,25			
Zyklus 11 Tag 1	117	49,93	9,32			
Zyklus 13 Tag 1	112	49,79	9,36			
Zyklus 15 Tag 1	109	47,82	9,99			
Zyklus 17 Tag 1	114	50,05	9,72			
Zyklus 19 Tag 1	107	48,53	9,52			
Zyklus 21 Tag 1	100	48,97	9,55			
Zyklus 23 Tag 1	102	49,10	9,78			

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; ITT: Intention To Treat; MCS: Psychische Gesundheit (Mental Component Summary); N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SF-36v2: 36 Item Short Form Health Survey Version 2; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

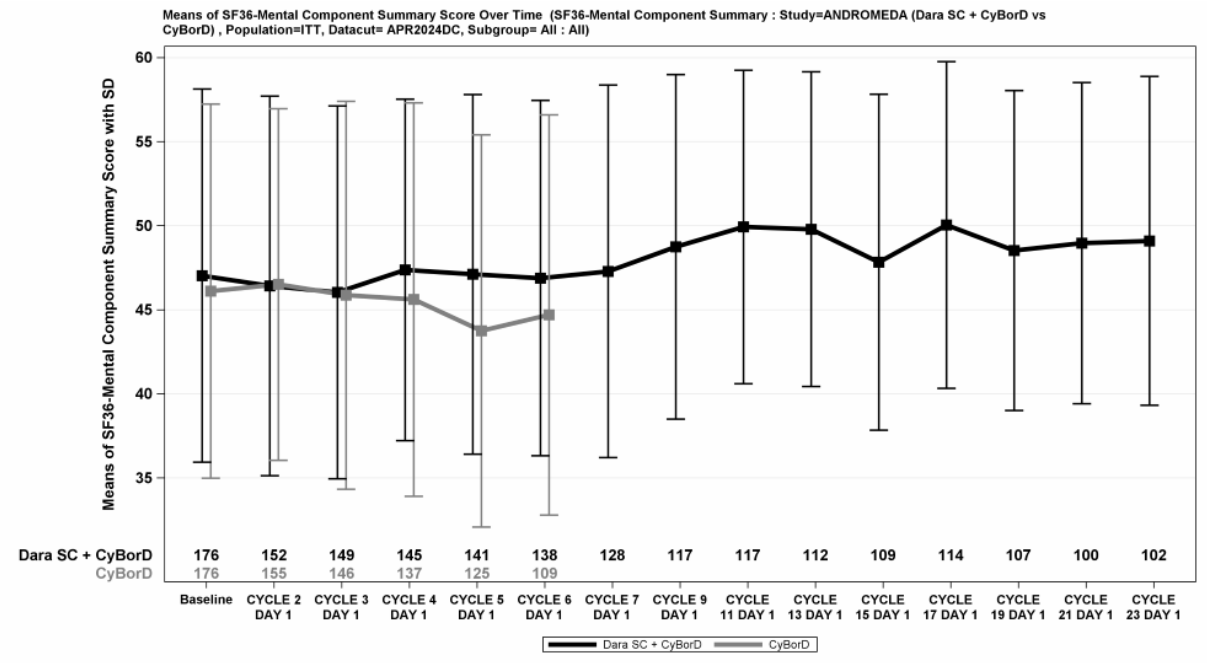


Abbildung 4-70: Verlaufswerte für den Endpunkt *SF-36v2 MCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-85: Verlaufswerte für den Endpunkt *SF-36v2 PCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANDROMEDA						
SF-36v2 PCS	**D-VCd**			**VCd**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
ITT-Population	195			193		
Baseline	176	40,19	11,61	176	41,83	11,09
Zyklus 2 Tag 1	152	38,85	10,75	155	38,93	10,29
Zyklus 3 Tag 1	149	38,74	10,78	146	40,29	10,41
Zyklus 4 Tag 1	145	38,55	11,21	137	40,16	9,47
Zyklus 5 Tag 1	141	39,77	10,67	125	39,93	10,23
Zyklus 6 Tag 1	138	39,04	10,44	109	40,42	9,83
Zyklus 7 Tag 1	128	40,05	10,86			
Zyklus 9 Tag 1	117	41,42	10,08			
Zyklus 11 Tag 1	117	42,17	10,29			
Zyklus 13 Tag 1	112	42,14	10,66			
Zyklus 15 Tag 1	109	42,73	10,01			
Zyklus 17 Tag 1	114	43,86	9,64			
Zyklus 19 Tag 1	107	43,75	10,69			
Zyklus 21 Tag 1	100	44,36	10,07			
Zyklus 23 Tag 1	102	44,54	9,90			

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; PCS: Körperliche Gesundheit (Physical Component Summary); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SF-36v2: 36 Item Short Form Health Survey Version 2; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

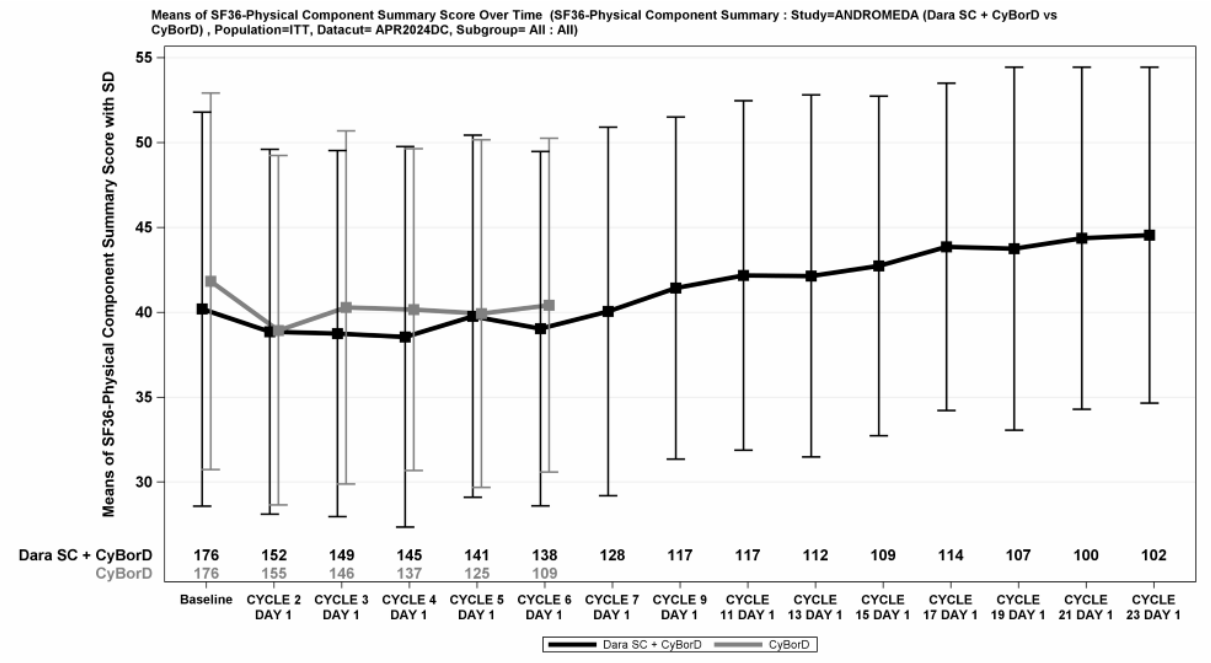


Abbildung 4-71: Verlaufswerte für den Endpunkt *SF-36v2 PCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SF-36v2 Summenskalen – Responderanalysen

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *SF-36v2 Summenskalen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SF-36v2	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
MCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥9,6 Punkte								
ANDROMEDA	88/195 (45,1%)	14,92 [8,12; 54,87]	78/193 (40,4%)	28,62 [6,21; NA]	1,22 [0,81; 1,83] p=0,3385	1,12 [0,89; 1,40] p=0,3375	4,80% [-5,00%; 14,50%] p=0,3374	1,04 [0,77; 1,42] p=0,7880
PCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥9,4 Punkte								
ANDROMEDA	74/195 (37,9%)	64,39 [32,23; NA]	79/193 (40,9%)	24,21 [4,73; 59,70]	0,89 [0,59; 1,33] p=0,5556	0,93 [0,72; 1,19] p=0,5561	-2,90% [-12,80%; 6,90%] p=0,5564	0,77 [0,55; 1,06] p=0,1056
MCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥9,6 Punkte								
ANDROMEDA	76/195 (39,0%)	47,74 [18,56; NA]	61/193 (31,6%)	NA [20,20; NA]	1,36 [0,90; 2,05] p=0,1469	1,22 [0,93; 1,61] p=0,1515	7,00% [-2,50%; 16,60%] p=0,1487	1,02 [0,73; 1,44] p=0,8887
PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥9,4 Punkte								
ANDROMEDA	63/195 (32,3%)	65,58 [41,17; NA]	34/193 (17,6%)	NA [NA; NA]	2,23 [1,38; 3,60] p=0,0009	1,82 [1,27; 2,62] p=0,0012	14,60% [6,10%; 23,10%] p=0,0007	1,67 [1,09; 2,55] p=0,0175

SF-36v2	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Verbesserung: Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an. Verschlechterung: Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Verbesserung: Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an. Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MCS: Summenskala Psychische Gesundheit (Mental Component Summary); min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PCS: Summenskala Körperliche Gesundheit (Physical Component Summary); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36v2: 36 Item Short Form Health Survey Version 2; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte* im Behandlungsarm 88 Ereignisse (45,1 %) und im Kontrollarm 78 Ereignisse (40,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 14,92 Monate im Behandlungsarm und 28,62 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,04 [0,77; 1,42]; p=0,7880).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥9,4 Punkte* im Behandlungsarm 74 Ereignisse (37,9 %) und im Kontrollarm 79 Ereignisse (40,9 %). 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 64,39 Monate im Behandlungsarm und 24,21 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,77 [0,55; 1,06]; p=0,1056).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥9,6 Punkte* im Behandlungsarm 76 Ereignisse (39,0 %) und im Kontrollarm 61 Ereignisse (31,6 %). 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 47,74 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,02 [0,73; 1,44]; p=0,8887).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥9,4 Punkte* im Behandlungsarm 63 Ereignisse (32,3 %) und im Kontrollarm 34 Ereignisse (17,6 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,23 [1,38; 3,60]; p=0,0009), das Relative Risiko (RR=1,82 [1,27; 2,62]; p=0,0012) und die Risikodifferenz (RD=14,60 % [6,10 %; 23,10 %]; p=0,0007) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 65,58 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,67 [1,09; 2,55]; p=0,0175).

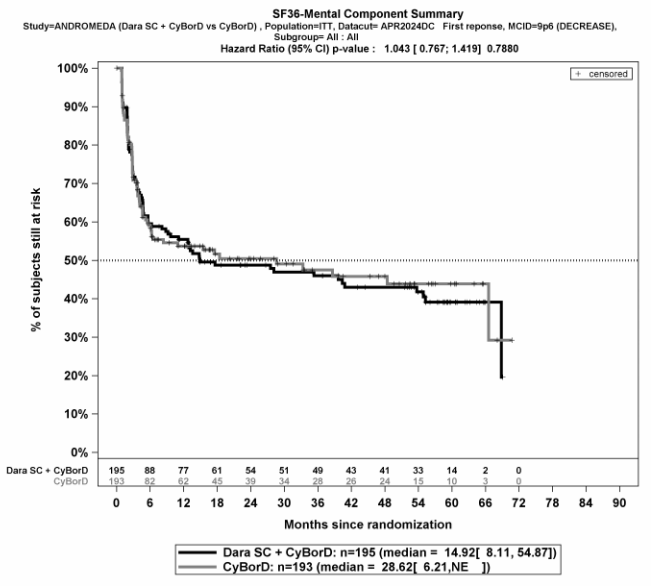


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MCS Verschlechterung Schwellenwert ≥9,6 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

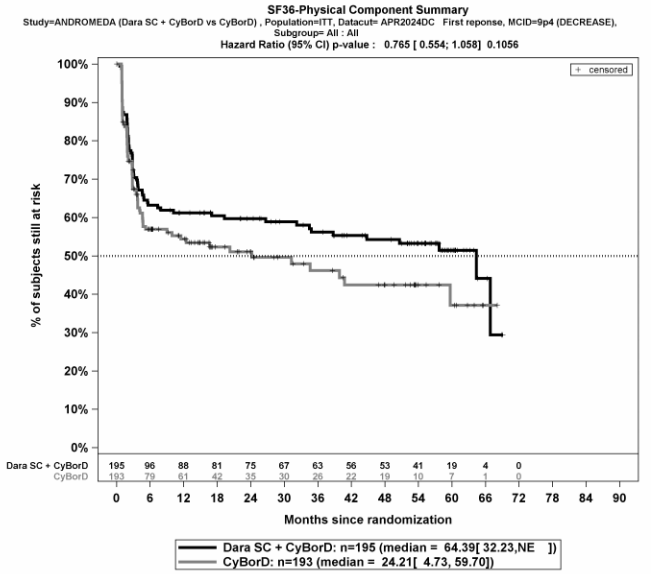


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PCS Verschlechterung Schwellenwert ≥9,4 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

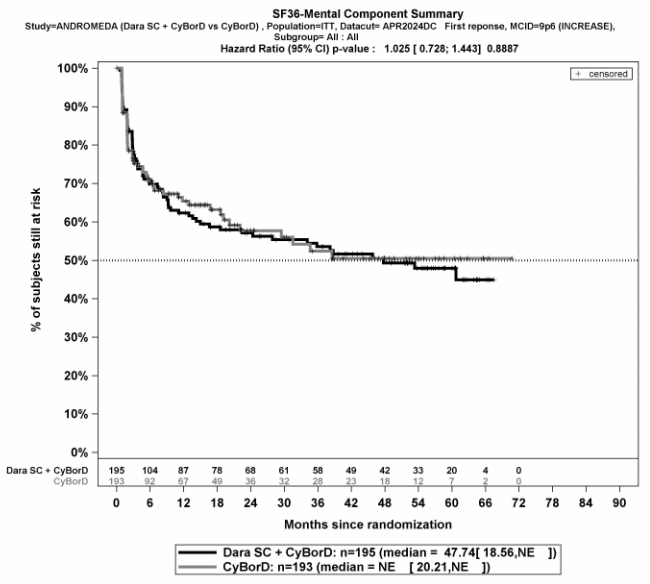


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MCS Verbesserung Schwellenwert ≥9,6 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

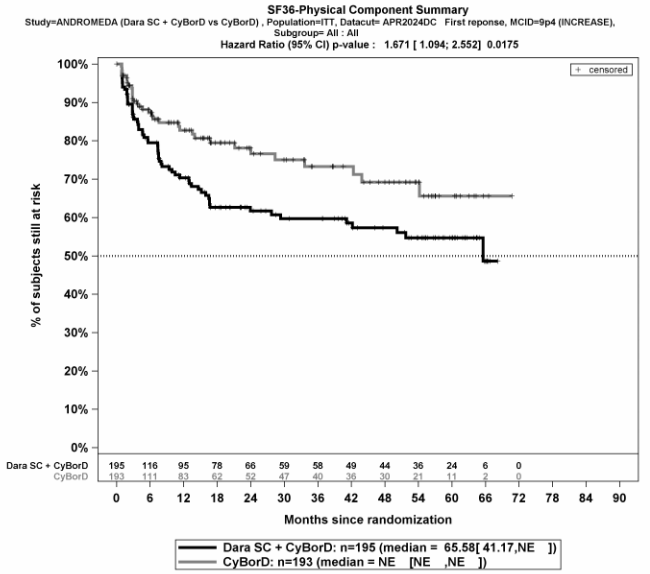


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PCS Verbesserung Schwellenwert ≥9,4 Punkte*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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

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

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.10.

4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-87: Operationalisierung von Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse*

Studie	Operationalisierung
ANDROMEDA	*Operationalisierung* Alle Unerwünschten Ereignisse (UE), ob schwerwiegend oder nicht-schwerwiegend, werden von dem Zeitpunkt der unterschriebenen und datierten Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Anti-Plasmazelltherapie, je nachdem, was früher eintritt, dokumentiert. 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 Codierung der unerwünschten Ereignisse erfolgt basierend auf den Freitextfeldern des Erhebungsbogens (Case Report Form, CRF) gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) in der jüngsten Version (hier: 22.1) nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Bevorzugten Begriffen (Preferred Term, PT). Sofern nicht anders angegeben, wird ein Studienteilnehmer auf jeder Ebene (SOC und/oder PT) bei der Angabe der Inzidenz der unerwünschten Ereignisse einmal gezählt, wenn ein oder mehrere Ereignisse erfasst wurden. Für die Zusammenfassung neu auftretender Ereignisse wird für den jeweiligen Studienteilnehmer die Berichterstattung der Ereignisse zu denselben PT durch das Anfangs- und Enddatum verknüpft. Wenn auf ein Ereignis ein weiteres Ereignis desselben PT folgt, dessen Anfangsdatum (oder Datum/Uhrzeit) gleich oder 1 Tag (oder 1 Minute, falls zutreffend) nach dem Enddatum (oder Datum/Uhrzeit) der vorhergehenden Berichterstattung liegt und die Merkmale des unerwünschten Ereignisses (z. B. Toxizitätsgrad, Schweregrad, ergriffene Maßnahmen) zwischen diesen beiden unterschiedlich sind, werden diese beiden Berichterstattungen miteinander verknüpft und als 1 Ereignis gezählt. Die unerwünschten Ereignisse werden als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE) dargestellt. Diese sind definiert als • jedes nach Beginn der ersten Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation bzw. bis zum Tag vor Beginn der nachfolgenden Antitumortherapie, je nachdem, was früher eintritt, auftretende unerwünschte Ereignis, oder • jedes unerwünschte Ereignis, das unabhängig vom Eintrittsdatum des Ereignisses (sehr wahrscheinlich, wahrscheinlich, möglicherweise) medikamentenbezogen ist, oder • jedes unerwünschte Ereignis, das zu Baseline vorhanden ist, sich aber in Hinblick auf den Toxizitätsgrad verschlechtert oder vom Prüfarzt in der Folge als medikamentenbezogen eingestuft wird

Studie	Operationalisierung
	Die Darstellung der UE erfolgt als Gesamtrate für: • Jegliche UE (nur ergänzend dargestellt) • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) • Schwerwiegende UE • UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente) • UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch aller Therapiekomponenten) Für jede der genannten Gesamtraten erfolgt eine detaillierte Darstellung der primären SOC und der zugehörigen PT gemäß MedDRA. Dabei werden folgende Schwellenwerte für die Häufigkeit in mindestens einer der beiden Behandlungsgruppen verwendet: • Jegliche UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente) ohne Schwellenwert • UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch aller Therapiekomponenten) ohne Schwellenwert Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank übersetzt. Weiterhin erfolgt eine Darstellung der folgenden UE von besonderem Interesse: • Reaktionen im Zusammenhang mit einer subkutanen Injektion assoziiert mit Daratumumab (im Folgenden Infusionsreaktionen genannt) (nur für den D-VCd-Arm) (im CRF als bezogen auf Daratumumab gekennzeichnet) • Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert mit der subkutanen Injektion von Daratumumab (als SOC-Aggregation inkl. der korrespondierenden PT) (nur für den D-VCd-Arm) (im CRF als bezogen auf Daratumumab gekennzeichnet) • PT Neutropenie • PT Anämie • PT Thrombozytopenie • PT Lymphopenie • PT Leukopenie • SMQ Blutungen (mit ausgeschlossenen Laborbegriffen) • SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen • COVID-19 • PT Reaktivierung eines Herpes zoster • PT Reaktivierung einer Hepatitis B • PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger (Spezifizierung in Anhang 4-H) • HLT Periphere Neuropathien NEC (hier zusätzlich *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥2)) • SOC Herzerkrankungen • SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Studie	Operationalisierung
	• SOC Leber- und Gallenerkrankungen • Sekundärmalignome (ohne Angabe eines Schweregrades und unabhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens) Die Darstellung erfolgt mit Ausnahme der Sekundärmalignome jeweils für: • Jegliche UE (nur ergänzend dargestellt) • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) • Schwerwiegende UE • UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente) • UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch aller Therapiekomponenten) *Analyse-Populationen* Die Auswertungen erfolgen innerhalb der Safety-Population. *Auswertungen* Für die Auswertung werden stratifizierte Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Es wird mittels eines Cox Proportional Hazard-Modell das Hazard Ratio (HR) berechnet. Zusätzlich werden stratifizierte Analysen für 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. *Datenschnitte* Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 2. Datenschnitt: 17.04.2024
Abkürzungen: CRF: Erhebungsbogen (Case Report Form); CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, NCI: National Cancer Institute; NEC: Nicht an anderer Stelle klassifiziert (Not Elsewhere Classified); OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardised MedDRAQueries; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); TEAE: Unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events); UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; z. B.: zum Beispiel.	

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 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ANDROMEDA						
Jegliche UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE CTCAE ≥3	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SUE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
UE, die zum Therapieabbruch führen[a]	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

a: bezogen sowohl auf den Therapieabbruch ≥1 Therapiekomponente als auch auf alle Therapiekomponenten
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; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, 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 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE). Diese werden anschließend nach MedDRA kodiert. Der Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Safety-Population beträgt für die Studie ANDROMEDA für den D-VCd-Arm 1,03 % ((195-193)/195), für den VCd-Arm 2,59 % ((193-188)/193). Diese Abweichungen liegen weit unterhalb der gemäß 0 tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für die Endpunkte *Unerwünschte Ereignisse* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Ungeachtet dessen ist das Verzerrungspotenzial für die verschiedenen Endpunkte der unerwünschten Ereignisse verschieden. Dieses ist zum einen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung des Endpunktes durch den Endpunkterheber geschuldet. Für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die

Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) und die *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.

Zum anderen können auch eine unterschiedliche Behandlungs- oder Nachbeobachtungsdauer sowie der Anteil der Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt der medianen Zeit des Auftretens einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial des Endpunktes infolge einer informativen Zensierung haben.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (2. Datenschnitt: D-VCd: 21,3 Monate, VCd: 5,3 Monate). Während D-VCd bis zum Eintritt des MOD-PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über maximal 6 Zyklen. Damit unterscheiden sich auch die medianen Beobachtungsdauern für die beiden Studienarme. Diese Zeiten sind in der Tabelle 4-89 zusammengefasst.

Tabelle 4-89: Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Dauer der Studienphase Endpunktkategorie	**ANDROMEDA**	
	D-VCd Median [Monate]	**VCd Median [Monate]**
ITT-Population	**N=195**	**N=193**
Safety-Population	**N=193**	**N=188**
Behandlungsdauer [a]	21,30	5,30
Beobachtungsdauer [a] Verträglichkeit	22,21	6,28

a: zum 2. Datenschnitt (17.04.2024)
Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79).

Jegliche unerwünschten Ereignisse weisen zum 2. Datenschnitt nahezu alle Studienteilnehmer auf (D-VCd-Arm: 98,4 %, VCd-Arm: 98,4 %). Zudem liegt die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten *Jeglicher unerwünschten Ereignisse* mit 0,10 Monaten im D-VCd-Arm bzw. mit 0,18 Monaten im VCd-Arm unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauern für die unerwünschten Ereignisse (2. Datenschnitt: D-VCd: 22,21 Monate, VCd: 6,28 Monate). Damit kann eine potenziell informative Zensierung für den Endpunkt *Jegliche unerwünschte Ereignisse* als unwahrscheinlich angesehen werden.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) weisen zum 2. Datenschnitt im D-VCd-Arm 65,3 % und im VCd-Arm 60,6 % der Studienteilnehmer auf. Jedoch ist die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten *Schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)* mit 3,61 Monaten (D-VCd-Arm) bzw. 3,48 Monaten (VCd-Arm) unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauern (2. Datenschnitt: D-VCd: 22,21 Monate, VCd: 6,28 Monate), sodass eine potenziell informative Zensierung für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)* als unwahrscheinlich angesehen werden kann.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse treten in beiden Armen zum 2. Datenschnitt seltener auf (D-VCd-Arm: 47,2 %, VCd-Arm: 36,2 %) und die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten *Schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* ist noch nicht erreicht, sodass eine potenziell informative Zensierung für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* nicht ausgeschlossen werden kann.

In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die Studie ANDROMEDA für die Endpunkte *Jegliche unerwünschten Ereignisse*, *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* ein hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit, für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥3) ein niedriges Verzerrungspotenzial und eine hohe Ergebnissicherheit.

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

Es werden zunächst die Ergebnisse für die Gesamtraten der *Unerwünschten Ereignisse* für den 2. Datenschnitt der Studie ANDROMEDA dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1). Darauffolgend werden die *Unerwünschten Ereignisse* nach primärer SOC und den jeweiligen PT aufgeschlüsselt gezeigt (Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2. Anschließend werden die *UE von besonderem Interesse* präsentiert (Abschnitt 4.3.1.3.1.4.3).

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

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

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.10.

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten – RCT

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	190/193 (98,4%)	0,10 [0,07; 0,13]	185/188 (98,4%)	0,18 [0,10; 0,26]	1,01 [0,20; 5,04] p=0,9911	1,00 [0,97; 1,03] p=0,9911	0,00% [-2,50%; 2,50%] p=0,9911	1,16 [0,94; 1,43] p=0,1824
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ANDROMEDA	126/193 (65,3%)	3,61 [2,40; 4,86]	114/188 (60,6%)	3,48 [2,53; 4,40]	1,26 [0,82; 1,93] p=0,2880	1,08 [0,93; 1,26] p=0,2913	5,10% [-4,30%; 14,60%] p=0,2881	1,01 [0,78; 1,32] p=0,9093
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	91/193 (47,2%)	NA [9,43; NA]	68/188 (36,2%)	NA [NA; NA]	1,66 [1,08; 2,54] p=0,0196	1,32 [1,04; 1,67] p=0,0218	11,40% [1,90%; 20,80%] p=0,0190	1,01 [0,73; 1,41] p=0,9339
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	22/193 (11,4%)	NA [NA; NA]	17/188 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,67; 2,52] p=0,4446	1,26 [0,69; 2,30] p=0,4465	2,40% [-3,70%; 8,50%] p=0,4448	1,04 [0,54; 2,01] p=0,8945
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
ANDROMEDA	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	8/188 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,49; 3,27] p=0,6355	1,25 [0,50; 3,12] p=0,6359	1,00% [-3,20%; 5,30%] p=0,6338	0,84 [0,30; 2,31] p=0,7333

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* im Behandlungsarm 190 Ereignisse (98,4 %) und im Kontrollarm 185 Ereignisse (98,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,10 Monate im Behandlungsarm und 0,18 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,16 [0,94; 1,43]; p=0,1824).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* im Behandlungsarm 126 Ereignisse (65,3 %) und im Kontrollarm 114 Ereignisse (60,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,61 Monate im Behandlungsarm und 3,48 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,78; 1,32]; p=0,9093).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 91 Ereignisse (47,2 %) und im Kontrollarm 68 Ereignisse (36,2 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,66 [1,08; 2,54]; p=0,0196), das Relative Risiko (RR=1,32 [1,04; 1,67]; p=0,0218) und die Risikodifferenz (RD=11,40 % [1,90 %; 20,80 %]; p=0,0190) 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=1,01 [0,73; 1,41]; p=0,9339).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des *Endpunktes UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* im Behandlungsarm 22 Ereignisse (11,4 %) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (9,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,04 [0,54; 2,01]; p=0,8945).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des *Endpunktes UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (5,2 %) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (4,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,84 [0,30; 2,31]; p=0,7333).

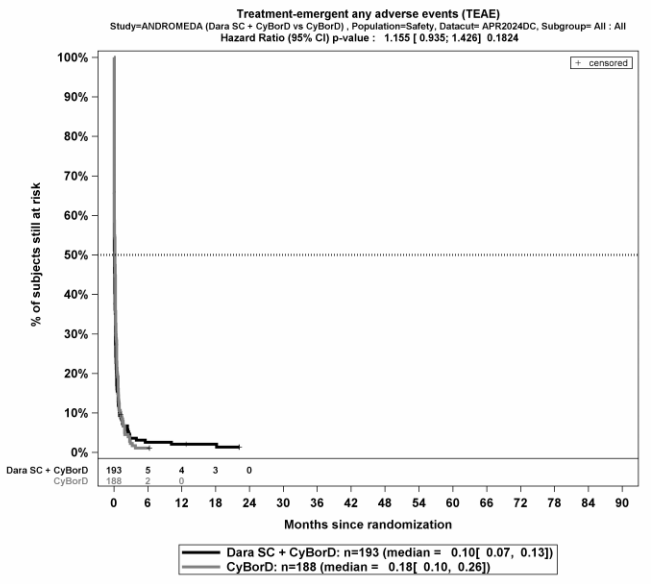


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

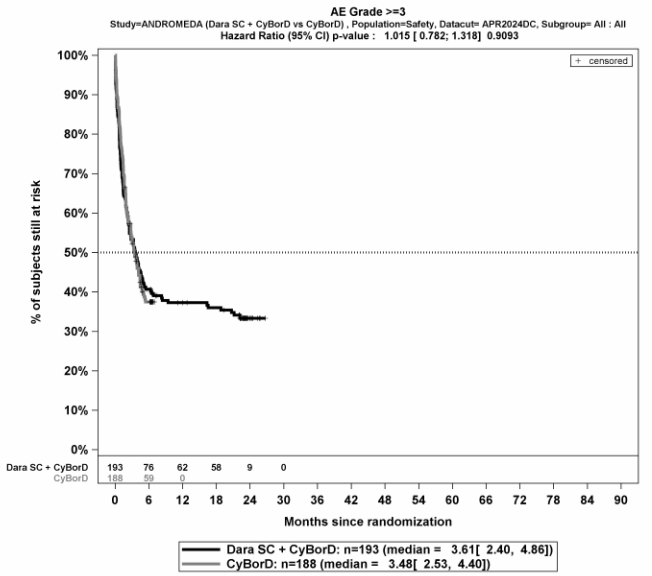


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

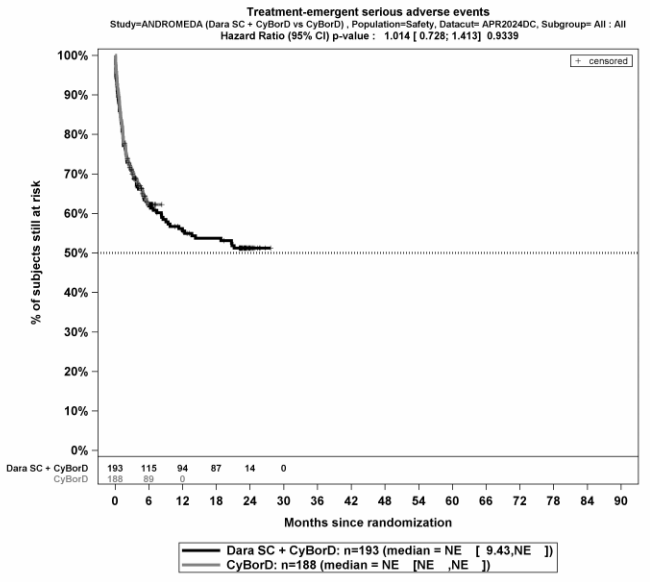


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

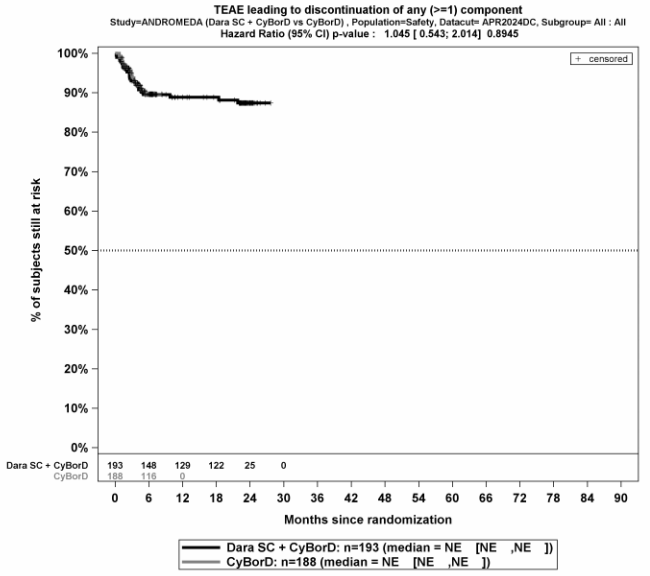


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

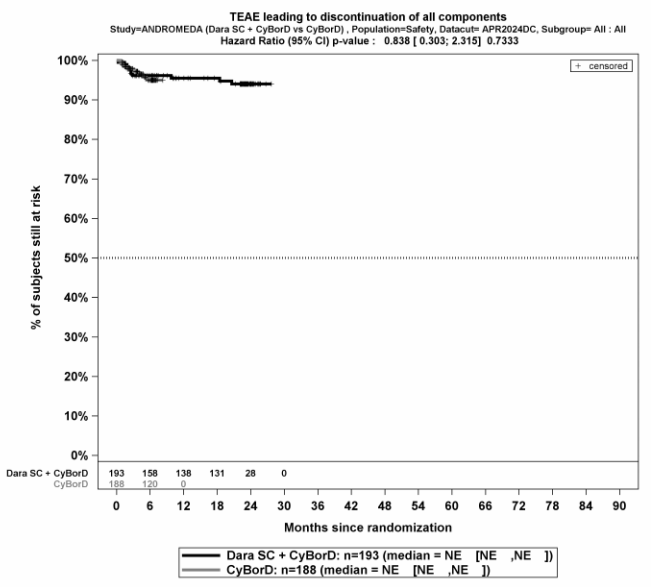


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

4.3.1.3.1.4.2 Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – RCT

In diesem Abschnitt erfolgt eine detaillierte tabellarische Darstellung der Hauptkategorien der primären SOC und der zugehörigen PT gemäß MedDRA.

Jegliche unerwünschten Ereignisse

Für den Endpunkt *Jegliche UE* werden die primären SOC und PT mit einer Häufigkeit von 10 % oder mehr in einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich werden alle primären SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Als signifikante SOC und PT werden diejenigen primären SOC und PT identifiziert, bei denen das Hazard Ratio der zeitadjustierten Analysen signifikant ist (p-Wert <0,05).

Tabelle 4-91: 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	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	148/193 (76,7%)	0,95 [0,69; 1,45]	138/188 (73,4%)	1,18 [0,95; 1,84]	1,21 [0,75; 1,93] p=0,4385	1,05 [0,93; 1,17] p=0,4383	3,40% [-5,20%; 12,00%] p=0,4369	1,12 [0,88; 1,42] p=0,3518
Ödem peripher	71/193 (36,8%)	NA [NA; NA]	68/188 (36,2%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,68; 1,55] p=0,9154	1,01 [0,78; 1,32] p=0,9160	0,50% [-9,20%; 10,20%] p=0,9160	0,98 [0,69; 1,38] p=0,9036
Ermüdung	55/193 (28,5%)	NA [NA; NA]	53/188 (28,2%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,66; 1,63] p=0,8918	1,02 [0,75; 1,40] p=0,8919	0,60% [-8,30%; 9,50%] p=0,8918	0,95 [0,65; 1,40] p=0,8078
Asthenie	32/193 (16,6%)	NA [NA; NA]	20/188 (10,6%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,92; 3,05] p=0,0912	1,57 [0,92; 2,66] p=0,0960	6,00% [-0,90%; 12,80%] p=0,0886	1,43 [0,81; 2,53] p=0,2218
Fieber	26/193 (13,5%)	NA [NA; NA]	16/188 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,71 [0,87; 3,35] p=0,1185	1,59 [0,89; 2,84] p=0,1197	5,00% [-1,20%; 11,10%] p=0,1125	1,46 [0,77; 2,74] p=0,2461
Erythem an der Injektionsstelle	18/193 (9,3%)	NA [NA; NA]	21/188 (11,2%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,43; 1,64] p=0,6124	0,86 [0,47; 1,55] p=0,6100	-1,60% [-7,70%; 4,50%] p=0,6105	0,82 [0,43; 1,54] p=0,5316
Schüttelfrost	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	4/188 (2,1%)	NA [NA; NA]	2,49 [0,76; 8,15] p=0,1233	2,42 [0,76; 7,69] p=0,1354	3,00% [-0,70%; 6,70%] p=0,1161	2,42 [0,76; 7,74] p=0,1349

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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 Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	146/193 (75,6%)	0,85 [0,53; 1,54]	135/188 (71,8%)	1,12 [0,72; 1,64]	1,25 [0,78; 1,99] p=0,3496	1,06 [0,94; 1,19] p=0,3512	4,20% [-4,50%; 12,90%] p=0,3473	1,07 [0,84; 1,36] p=0,5757
Obstipation	70/193 (36,3%)	NA [NA; NA]	54/188 (28,7%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,93; 2,23] p=0,1091	1,26 [0,95; 1,69] p=0,1092	7,60% [-1,60%; 16,80%] p=0,1052	1,23 [0,86; 1,77] p=0,2567
Diarrhö	70/193 (36,3%)	NA [NA; NA]	57/188 (30,3%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,86; 2,01] p=0,2138	1,20 [0,90; 1,60] p=0,2146	6,10% [-3,40%; 15,60%] p=0,2106	1,02 [0,71; 1,46] p=0,9287
Übelkeit	55/193 (28,5%)	NA [NA; NA]	52/188 (27,7%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,67; 1,64] p=0,8435	1,03 [0,75; 1,43] p=0,8427	0,90% [-8,10%; 9,90%] p=0,8422	0,88 [0,59; 1,30] p=0,5215
Erbrechen	29/193 (15,0%)	NA [NA; NA]	21/188 (11,2%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,77; 2,58] p=0,2674	1,34 [0,80; 2,27] p=0,2680	3,80% [-2,90%; 10,60%] p=0,2636	0,99 [0,55; 1,80] p=0,9768
Abdominalschmerz	22/193 (11,4%)	NA [NA; NA]	18/188 (9,6%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,63; 2,39] p=0,5496	1,20 [0,67; 2,13] p=0,5476	1,90% [-4,20%; 8,00%] p=0,5471	0,70 [0,35; 1,43] p=0,3290
Schmerzen Oberbauch	18/193 (9,3%)	NA [NA; NA]	13/188 (6,9%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,65; 2,88] p=0,4103	1,33 [0,67; 2,64] p=0,4111	2,30% [-3,20%; 7,80%] p=0,4078	1,17 [0,56; 2,44] p=0,6705
Bauch aufgetrieben	15/193 (7,8%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,57; 2,75] p=0,5872	1,23 [0,59; 2,58] p=0,5860	1,40% [-3,70%; 6,60%] p=0,5830	0,84 [0,37; 1,91] p=0,6749
Dyspepsie	8/193 (4,1%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,26; 1,61] p=0,3466	0,66 [0,27; 1,59] p=0,3499	-2,20% [-6,70%; 2,30%] p=0,3445	0,42 [0,15; 1,15] p=0,0921

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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	136/193 (70,5%)	3,58 [2,76; 4,43]	101/188 (53,7%)	4,47 [2,92; 5,78]	2,07 [1,36; 3,17] p=0,0008	1,31 [1,12; 1,54] p=0,0009	16,80% [7,30%; 26,40%] p=0,0006	1,11 [0,85; 1,46] p=0,4292
Infektion der oberen Atemwege	50/193 (25,9%)	NA [NA; NA]	21/188 (11,2%)	NA [NA; NA]	2,87 [1,64; 5,00] p=0,0001	2,38 [1,49; 3,80] p=0,0003	15,20% [7,50%; 22,80%] p=0,0001	1,70 [0,99; 2,91] p=0,0523
Pneumonie	24/193 (12,4%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	2,13 [1,02; 4,46] p=0,0418	1,96 [1,01; 3,79] p=0,0452	6,10% [0,30%; 11,80%] p=0,0381	1,15 [0,54; 2,45] p=0,7209
Nasopharyngitis	20/193 (10,4%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,88; 4,07] p=0,1005	1,79 [0,88; 3,63] p=0,1063	4,60% [-0,80%; 10,10%] p=0,0977	1,23 [0,56; 2,71] p=0,6098
Harnwegsinfektion	17/193 (8,8%)	NA [NA; NA]	6/188 (3,2%)	NA [NA; NA]	3,03 [1,17; 7,87] p=0,0182	2,86 [1,14; 7,21] p=0,0257	5,80% [1,00%; 10,50%] p=0,0168	1,01 [0,33; 3,13] p=0,9880
Herpes zoster	13/193 (6,7%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,47; 2,42] p=0,8717	1,06 [0,50; 2,28] p=0,8719	0,40% [-4,50%; 5,40%] p=0,8714	0,71 [0,30; 1,68] p=0,4305
Konjunktivitis	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	2,48 [0,85; 7,27] p=0,0889	2,37 [0,85; 6,58] p=0,0992	3,60% [-0,50%; 7,70%] p=0,0847	2,13 [0,74; 6,11] p=0,1606
Bronchitis	11/193 (5,7%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	2,22 [0,76; 6,51] p=0,1351	2,15 [0,77; 5,97] p=0,1426	3,10% [-0,90%; 7,10%] p=0,1325	0,56 [0,13; 2,39] p=0,4338
Rhinitis	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	4,55 [1,01; 20,55] p=0,0252	4,48 [1,05; 19,09] p=0,0426	4,00% [0,50%; 7,50%] p=0,0245	2,24 [0,44; 11,40] p=0,3325

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Hordeolum	9/193 (4,7%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,32; 1,96] p=0,6159	0,80 [0,34; 1,89] p=0,6167	-1,20% [-5,70%; 3,40%] p=0,6175	0,65 [0,26; 1,64] p=0,3611
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	123/193 (63,7%)	2,79 [1,64; 3,71]	103/188 (54,8%)	3,75 [2,56; 5,85]	1,44 [0,95; 2,18] p=0,0819	1,16 [0,98; 1,37] p=0,0825	8,80% [-1,10%; 18,60%] p=0,0800	1,15 [0,88; 1,50] p=0,3102
Periphere sensorische Neuropathie	65/193 (33,7%)	NA [NA; NA]	37/188 (19,7%)	NA [NA; NA]	2,04 [1,28; 3,27] p=0,0027	1,68 [1,19; 2,38] p=0,0031	13,70% [4,90%; 22,40%] p=0,0022	1,39 [0,92; 2,12] p=0,1192
Schwindelgefühl	31/193 (16,1%)	NA [NA; NA]	26/188 (13,8%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,69; 2,10] p=0,5153	1,17 [0,72; 1,91] p=0,5217	2,40% [-4,90%; 9,60%] p=0,5200	1,09 [0,64; 1,86] p=0,7410
Kopfschmerz	30/193 (15,5%)	NA [NA; NA]	18/188 (9,6%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,93; 3,31] p=0,0828	1,61 [0,94; 2,77] p=0,0850	5,90% [-0,70%; 12,40%] p=0,0779	1,45 [0,80; 2,65] p=0,2252
Parästhesie	17/193 (8,8%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,66; 3,12] p=0,3605	1,40 [0,68; 2,86] p=0,3624	2,50% [-2,80%; 7,80%] p=0,3553	1,17 [0,54; 2,54] p=0,6836
Synkope	16/193 (8,3%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,60; 2,89] p=0,4940	1,28 [0,63; 2,62] p=0,4972	1,80% [-3,40%; 7,00%] p=0,4941	1,10 [0,51; 2,38] p=0,8091
Geschmacksstörung	15/193 (7,8%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,59; 2,94] p=0,5013	1,29 [0,61; 2,71] p=0,5021	1,70% [-3,30%; 6,80%] p=0,5015	1,28 [0,58; 2,79] p=0,5388
Tremor	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	6,43 [1,42; 29,27] p=0,0065	6,09 [1,36; 27,21] p=0,0180	5,30% [1,50%; 9,00%] p=0,0056	4,86 [1,06; 22,24] p=0,0414

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Neuralgie	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	1,92 [0,65; 5,66] p=0,2285	1,91 [0,65; 5,58] p=0,2400	2,40% [-1,50%; 6,30%] p=0,2265	1,48 [0,48; 4,53] p=0,4936
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	114/193 (59,1%)	6,14 [3,58; 10,15]	74/188 (39,4%)	NA [6,04; NA]	2,23 [1,48; 3,38] p=0,0001	1,50 [1,21; 1,85] p=0,0002	19,70% [9,80%; 29,50%] p<0,0001	1,36 [1,00; 1,84] p=0,0486
Dyspnoe	49/193 (25,4%)	NA [NA; NA]	32/188 (17,0%)	NA [NA; NA]	1,71 [1,03; 2,84] p=0,0388	1,50 [1,02; 2,22] p=0,0407	8,60% [0,50%; 16,60%] p=0,0369	1,14 [0,71; 1,84] p=0,5788
Husten	35/193 (18,1%)	NA [NA; NA]	19/188 (10,1%)	NA [NA; NA]	2,00 [1,10; 3,64] p=0,0220	1,82 [1,08; 3,06] p=0,0248	8,20% [1,30%; 15,20%] p=0,0205	1,28 [0,71; 2,32] p=0,4158
Schmerzen im Oropharynx	15/193 (7,8%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	3,19 [1,12; 9,09] p=0,0239	2,97 [1,10; 8,05] p=0,0322	5,20% [0,80%; 9,50%] p=0,0213	1,74 [0,58; 5,21] p=0,3193
Husten mit Auswurf	13/193 (6,7%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	14,45 [1,86; 112,31] p=0,0012	12,53 [1,68; 93,72] p=0,0138	6,20% [2,50%; 9,80%] p=0,0010	8,64 [1,09; 68,30] p=0,0409
Nasenverstopfung	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	6,41 [1,40; 29,45] p=0,0072	5,80 [1,34; 25,11] p=0,0187	5,20% [1,50%; 8,90%] p=0,0061	2,79 [0,56; 13,89] p=0,2093
Pleuraerguss	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	10/188 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,50; 2,88] p=0,6834	1,19 [0,52; 2,68] p=0,6848	1,00% [-3,70%; 5,60%] p=0,6824	0,90 [0,38; 2,18] p=0,8204
Epistaxis	11/193 (5,7%)	NA [NA; NA]	3/188 (1,6%)	NA [NA; NA]	3,67 [0,99; 13,56] p=0,0396	3,43 [0,98; 11,97] p=0,0532	4,00% [0,30%; 7,70%] p=0,0351	3,18 [0,88; 11,58] p=0,0789

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	100/193 (51,8%)	11,34 [3,94; NA]	84/188 (44,7%)	NA [3,88; NA]	1,36 [0,90; 2,05] p=0,1506	1,16 [0,95; 1,43] p=0,1494	7,30% [-2,50%; 17,10%] p=0,1454	1,04 [0,77; 1,40] p=0,8041
Hypokaliämie	26/193 (13,5%)	NA [NA; NA]	28/188 (14,9%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,51; 1,62] p=0,7364	0,92 [0,56; 1,51] p=0,7380	-1,20% [-8,20%; 5,80%] p=0,7374	0,74 [0,42; 1,29] p=0,2874
Appetit vermindert	21/193 (10,9%)	NA [NA; NA]	23/188 (12,2%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,45; 1,65] p=0,6547	0,88 [0,51; 1,52] p=0,6551	-1,40% [-7,70%; 4,80%] p=0,6550	0,72 [0,39; 1,33] p=0,2949
Hyponatriämie	16/193 (8,3%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	2,58 [1,00; 6,65] p=0,0453	2,33 [0,99; 5,51] p=0,0529	4,80% [0,20%; 9,40%] p=0,0420	1,99 [0,80; 4,92] p=0,1386
Hyperkaliämie	15/193 (7,8%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	2,14 [0,85; 5,43] p=0,1043	2,05 [0,84; 5,02] p=0,1158	3,80% [-0,70%; 8,40%] p=0,0998	1,25 [0,47; 3,37] p=0,6543
Hyperurikämie	14/193 (7,3%)	NA [NA; NA]	8/188 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,82 [0,74; 4,47] p=0,1877	1,76 [0,75; 4,12] p=0,1945	3,20% [-1,50%; 7,80%] p=0,1843	1,11 [0,43; 2,89] p=0,8261
Hypokalzämie	13/193 (6,7%)	NA [NA; NA]	9/188 (4,8%)	7,26 [7,26; NA]	1,45 [0,60; 3,48] p=0,4059	1,42 [0,62; 3,22] p=0,4081	2,00% [-2,70%; 6,70%] p=0,4045	1,01 [0,40; 2,53] p=0,9825
Hyperglykämie	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,69; 4,74] p=0,2275	1,75 [0,70; 4,38] p=0,2323	2,70% [-1,60%; 7,10%] p=0,2221	1,55 [0,60; 4,01] p=0,3632
Hypoalbuminämie	9/193 (4,7%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,32; 1,99] p=0,6291	0,81 [0,34; 1,92] p=0,6288	-1,10% [-5,60%; 3,30%] p=0,6266	0,71 [0,28; 1,77] p=0,4606

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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	97/193 (50,3%)	14,85 [6,50; NA]	42/188 (22,3%)	NA [NA; NA]	3,49 [2,23; 5,47] p<0,0001	2,23 [1,65; 3,00] p<0,0001	27,70% [18,50%; 37,00%] p<0,0001	2,00 [1,37; 2,92] p=0,0003
Ausschlag	19/193 (9,8%)	NA [NA; NA]	13/188 (6,9%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,71; 3,04] p=0,2983	1,42 [0,73; 2,78] p=0,3005	3,00% [-2,60%; 8,60%] p=0,2993	0,91 [0,42; 1,99] p=0,8142
Pruritus	16/193 (8,3%)	NA [NA; NA]	8/188 (4,3%)	NA [NA; NA]	2,02 [0,84; 4,80] p=0,1076	1,92 [0,85; 4,33] p=0,1141	4,00% [-0,90%; 8,90%] p=0,1062	0,77 [0,28; 2,14] p=0,6137
Trockene Haut	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	5,90 [1,33; 26,19] p=0,0085	5,80 [1,29; 26,08] p=0,0219	5,10% [1,40%; 8,80%] p=0,0073	3,88 [0,83; 18,14] p=0,0849
Erythem	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	3/188 (1,6%)	NA [NA; NA]	4,23 [1,14; 15,71] p=0,0218	3,82 [1,11; 13,14] p=0,0333	4,50% [0,80%; 8,30%] p=0,0187	3,57 [0,99; 12,79] p=0,0510
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
Gesamte SOC	94/193 (48,7%)	12,39 [6,47; NA]	52/188 (27,7%)	NA [NA; NA]	2,52 [1,64; 3,87] p<0,0001	1,77 [1,35; 2,33] p<0,0001	21,40% [11,80%; 30,90%] p<0,0001	1,54 [1,08; 2,19] p=0,0167
Rückenschmerzen	28/193 (14,5%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	2,74 [1,31; 5,69] p=0,0053	2,45 [1,27; 4,71] p=0,0074	8,60% [2,70%; 14,60%] p=0,0047	1,66 [0,79; 3,50] p=0,1805
Arthralgie	24/193 (12,4%)	NA [NA; NA]	9/188 (4,8%)	NA [NA; NA]	2,88 [1,31; 6,34] p=0,0063	2,66 [1,27; 5,58] p=0,0095	7,90% [2,30%; 13,50%] p=0,0059	1,19 [0,50; 2,85] p=0,6984

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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	24/193 (12,4%)	NA [NA; NA]	9/188 (4,8%)	NA [NA; NA]	2,96 [1,32; 6,63] p=0,0062	2,68 [1,28; 5,64] p=0,0092	7,90% [2,30%; 13,40%] p=0,0053	1,42 [0,61; 3,30] p=0,4137
Muskelspasmen	19/193 (9,8%)	NA [NA; NA]	10/188 (5,3%)	NA [NA; NA]	2,05 [0,92; 4,56] p=0,0752	1,91 [0,92; 3,93] p=0,0807	4,80% [-0,50%; 10,00%] p=0,0738	1,68 [0,77; 3,66] p=0,1901
Myalgie	17/193 (8,8%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	2,50 [1,01; 6,20] p=0,0437	2,36 [1,00; 5,58] p=0,0504	5,10% [0,20%; 9,90%] p=0,0398	2,06 [0,84; 5,05] p=0,1157
Muskuläre Schwäche	16/193 (8,3%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,64; 3,18] p=0,3790	1,39 [0,66; 2,92] p=0,3807	2,30% [-2,80%; 7,40%] p=0,3759	1,32 [0,61; 2,87] p=0,4751
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	87/193 (45,1%)	NA [3,94; NA]	77/188 (41,0%)	NA [4,40; NA]	1,21 [0,80; 1,84] p=0,3655	1,11 [0,89; 1,39] p=0,3611	4,50% [-5,20%; 14,30%] p=0,3599	1,13 [0,83; 1,54] p=0,4393
Anämie	49/193 (25,4%)	NA [NA; NA]	44/188 (23,4%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,69; 1,84] p=0,6302	1,09 [0,77; 1,53] p=0,6290	2,00% [-6,20%; 10,30%] p=0,6283	0,98 [0,65; 1,48] p=0,9186
Lymphopenie	37/193 (19,2%)	NA [NA; NA]	28/188 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,80; 2,32] p=0,2617	1,29 [0,82; 2,03] p=0,2623	4,40% [-3,20%; 12,00%] p=0,2593	1,33 [0,81; 2,17] p=0,2594
Thrombozytopenie	34/193 (17,6%)	NA [NA; NA]	22/188 (11,7%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,92; 2,90] p=0,0950	1,52 [0,92; 2,51] p=0,1012	6,00% [-1,00%; 13,10%] p=0,0948	1,49 [0,86; 2,57] p=0,1525
Neutropenie	21/193 (10,9%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,87; 3,86] p=0,1081	1,74 [0,88; 3,42] p=0,1109	4,70% [-0,90%; 10,30%] p=0,1032	1,66 [0,81; 3,40] p=0,1672

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Leukopenie	11/193 (5,7%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,59; 4,53] p=0,3513	1,55 [0,61; 3,93] p=0,3549	2,00% [-2,10%; 6,00%] p=0,3414	1,56 [0,60; 4,05] p=0,3612
Untersuchungen								
Gesamte SOC	76/193 (39,4%)	NA [23,85; NA]	60/188 (31,9%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,92; 2,17] p=0,1103	1,25 [0,95; 1,63] p=0,1122	7,80% [-1,70%; 17,20%] p=0,1080	1,01 [0,70; 1,44] p=0,9719
Alaninaminotransferase erhöht	21/193 (10,9%)	NA [NA; NA]	10/188 (5,3%)	NA [NA; NA]	2,27 [1,03; 5,00] p=0,0391	2,08 [1,02; 4,25] p=0,0446	5,70% [0,30%; 11,10%] p=0,0374	1,53 [0,68; 3,40] p=0,3016
Aspartataminotransferase erhöht	20/193 (10,4%)	NA [NA; NA]	8/188 (4,3%)	NA [NA; NA]	2,67 [1,15; 6,15] p=0,0166	2,48 [1,13; 5,44] p=0,0235	6,30% [1,10%; 11,50%] p=0,0176	1,52 [0,62; 3,72] p=0,3621
Kreatinin im Blut erhöht	20/193 (10,4%)	NA [NA; NA]	16/188 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,63; 2,55] p=0,5076	1,23 [0,66; 2,29] p=0,5082	2,00% [-3,80%; 7,80%] p=0,5062	0,82 [0,40; 1,68] p=0,5835
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	13/193 (6,7%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,51; 2,75] p=0,6970	1,17 [0,54; 2,54] p=0,6948	1,00% [-3,80%; 5,80%] p=0,6934	0,89 [0,38; 2,08] p=0,7862
Gewicht erniedrigt	11/193 (5,7%)	NA [NA; NA]	6/188 (3,2%)	NA [NA; NA]	1,87 [0,67; 5,23] p=0,2354	1,82 [0,67; 4,94] p=0,2418	2,50% [-1,60%; 6,60%] p=0,2261	1,37 [0,48; 3,85] p=0,5557
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,36; 2,17] p=0,7984	0,90 [0,39; 2,07] p=0,7985	-0,60% [-5,10%; 3,90%] p=0,7972	0,58 [0,23; 1,51] p=0,2692

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	74/193 (38,3%)	NA [20,27; NA]	61/188 (32,4%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,85; 1,99] p=0,2358	1,18 [0,90; 1,55] p=0,2357	5,80% [-3,70%; 15,30%] p=0,2314	0,96 [0,67; 1,38] p=0,8355
Schlaflosigkeit	49/193 (25,4%)	NA [NA; NA]	47/188 (25,0%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,65; 1,66] p=0,8665	1,03 [0,73; 1,45] p=0,8665	0,70% [-7,90%; 9,40%] p=0,8663	0,91 [0,60; 1,38] p=0,6624
Angst	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,43; 2,26] p=0,9751	0,99 [0,45; 2,18] p=0,9752	-0,10% [-5,00%; 4,80%] p=0,9750	0,54 [0,21; 1,38] p=0,2003
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	72/193 (37,3%)	NA [NA; NA]	41/188 (21,8%)	NA [NA; NA]	2,30 [1,43; 3,71] p=0,0006	1,72 [1,25; 2,36] p=0,0008	15,60% [6,90%; 24,20%] p=0,0004	1,48 [0,99; 2,20] p=0,0560
Herzinsuffizienz	18/193 (9,3%)	NA [NA; NA]	10/188 (5,3%)	NA [NA; NA]	2,02 [0,87; 4,70] p=0,1002	1,81 [0,88; 3,73] p=0,1042	4,20% [-0,70%; 9,20%] p=0,0958	1,52 [0,68; 3,36] p=0,3053
Vorhofflimmern	15/193 (7,8%)	NA [NA; NA]	4/188 (2,1%)	NA [NA; NA]	4,09 [1,31; 12,80] p=0,0104	3,71 [1,26; 10,92] p=0,0172	5,70% [1,40%; 10,00%] p=0,0088	2,43 [0,76; 7,82] p=0,1360
Palpitationen	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	6/188 (3,2%)	NA [NA; NA]	2,02 [0,73; 5,60] p=0,1742	1,93 [0,74; 5,05] p=0,1800	3,00% [-1,20%; 7,10%] p=0,1657	1,39 [0,49; 3,97] p=0,5361
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	61/193 (31,6%)	NA [NA; NA]	43/188 (22,9%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,98; 2,44] p=0,0586	1,38 [0,98; 1,93] p=0,0614	8,60% [-0,30%; 17,60%] p=0,0578	1,20 [0,80; 1,80] p=0,3888

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Hypotonie	31/193 (16,1%)	NA [NA; NA]	21/188 (11,2%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,84; 2,71] p=0,1553	1,45 [0,85; 2,46] p=0,1680	5,00% [-2,00%; 12,00%] p=0,1619	1,29 [0,73; 2,29] p=0,3814
Hypertonie	14/193 (7,3%)	NA [NA; NA]	3/188 (1,6%)	NA [NA; NA]	4,91 [1,36; 17,71] p=0,0088	4,51 [1,30; 15,62] p=0,0175	5,50% [1,50%; 9,60%] p=0,0070	2,96 [0,80; 10,97] p=0,1040
Orthostasesyndrom	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,36; 2,09] p=0,7519	0,88 [0,39; 1,99] p=0,7516	-0,70% [-5,40%; 3,90%] p=0,7535	0,61 [0,24; 1,55] p=0,3037
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	55/193 (28,5%)	NA [NA; NA]	35/188 (18,6%)	NA [NA; NA]	1,73 [1,07; 2,79] p=0,0228	1,53 [1,05; 2,23] p=0,0256	9,90% [1,40%; 18,50%] p=0,0226	1,19 [0,77; 1,86] p=0,4343
Sehen verschwommen	13/193 (6,7%)	NA [NA; NA]	8/188 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,66; 3,92] p=0,2812	1,58 [0,67; 3,73] p=0,2917	2,50% [-2,10%; 7,20%] p=0,2879	1,24 [0,49; 3,10] p=0,6518
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	52/193 (26,9%)	NA [NA; NA]	25/188 (13,3%)	NA [NA; NA]	2,49 [1,46; 4,25] p=0,0007	2,06 [1,34; 3,17] p=0,0010	14,00% [6,10%; 21,90%] p=0,0005	1,27 [0,76; 2,13] p=0,3672
Kontusion	15/193 (7,8%)	NA [NA; NA]	6/188 (3,2%)	NA [NA; NA]	2,57 [0,99; 6,69] p=0,0441	2,46 [0,98; 6,16] p=0,0544	4,70% [0,10%; 9,30%] p=0,0448	1,57 [0,57; 4,31] p=0,3858
Sturz	15/193 (7,8%)	NA [NA; NA]	8/188 (4,3%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,81; 4,89] p=0,1290	1,89 [0,82; 4,35] p=0,1339	3,70% [-1,00%; 8,40%] p=0,1229	1,15 [0,45; 2,92] p=0,7714

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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	46/193 (23,8%)	NA [NA; NA]	34/188 (18,1%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,87; 2,38] p=0,1523	1,34 [0,90; 1,99] p=0,1552	6,00% [-2,10%; 14,10%] p=0,1489	0,95 [0,59; 1,52] p=0,8228
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,37; 2,23] p=0,8365	0,92 [0,40; 2,11] p=0,8362	-0,50% [-5,00%; 4,00%] p=0,8352	0,73 [0,30; 1,79] p=0,4936
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse								
Gesamte SOC	23/193 (11,9%)	NA [NA; NA]	10/188 (5,3%)	NA [NA; NA]	2,38 [1,11; 5,08] p=0,0219	2,26 [1,10; 4,65] p=0,0269	6,70% [1,00%; 12,30%] p=0,0207	1,09 [0,46; 2,57] p=0,8462
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths								
Gesamte SOC	19/193 (9,8%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	4,13 [1,50; 11,43] p=0,0037	3,72 [1,43; 9,68] p=0,0072	7,20% [2,50%; 12,00%] p=0,0030	2,59 [0,93; 7,26] p=0,0698
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	14/193 (7,3%)	NA [NA; NA]	3/188 (1,6%)	NA [NA; NA]	4,85 [1,38; 17,05] p=0,0067	4,60 [1,35; 15,68] p=0,0147	5,80% [1,60%; 9,90%] p=0,0060	0,67 [0,11; 4,03] p=0,6637
Leber- und Gallenerkrankungen								
Gesamte SOC	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	15/188 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,35; 1,67] p=0,4925	0,78 [0,38; 1,60] p=0,4911	-1,80% [-7,00%; 3,40%] p=0,4936	0,57 [0,25; 1,30] p=0,1831

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

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 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,07 [1,36; 3,17]; p=0,0008, RR=1,31 [1,12; 1,54]; p=0,0009). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Infektion der oberen Atemwege* (OR=2,87 [1,64; 5,00]; p=0,0001, RR=2,38 [1,49; 3,80]; p=0,0003), *Pneumonie* (OR=2,13 [1,02; 4,46]; p=0,0418, RR=1,96 [1,01; 3,79]; p=0,0452), *Harnwegsinfektion* (OR=3,03 [1,17; 7,87]; p=0,0182, RR=2,86 [1,14; 7,21]; p=0,0257), *Rhinitis* (OR=4,55 [1,01; 20,55]; p=0,0252, RR=4,48 [1,05; 19,09]; p=0,0426).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Periphere sensorische Neuropathie* (OR=2,04 [1,28; 3,27]; p=0,0027, RR=1,68 [1,19; 2,38]; p=0,0031), *Tremor* (OR=6,43 [1,42; 29,27]; p=0,0065, RR=6,09 [1,36; 27,21]; p=0,0180). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergibt sich ein signifikanter Unterschied innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis beim PT: *Tremor* (HR=4,86 [1,06; 22,24]; p=0,0414).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,23 [1,48; 3,38]; p=0,0001, RR=1,50 [1,21; 1,85]; p=0,0002), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,36 [1,00; 1,84]; p=0,0486). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Dyspnoe* (OR=1,71 [1,03; 2,84]; p=0,0388, RR=1,50 [1,02; 2,22]; p=0,0407), *Husten* (OR=2,00 [1,10; 3,64]; p=0,0220, RR=1,82 [1,08; 3,06]; p=0,0248), *Schmerzen im Oropharynx* (OR=3,19 [1,12; 9,09]; p=0,0239, RR=2,97 [1,10; 8,05]; p=0,0322), *Husten mit Auswurf* (OR=14,45 [1,86; 112,31]; p=0,0012, RR=12,53 [1,68; 93,72]; p=0,0138), *Nasenverstopfung* (OR=6,41 [1,40; 29,45]; p=0,0072, RR=5,80 [1,34; 25,11]; p=0,0187), *Epistaxis* (OR=3,67 [0,99; 13,56]; p=0,0396, RR=3,43 [0,98; 11,97]; p=0,0532). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergibt sich ein signifikanter Unterschied in der Zeit bis zum Ereignis bei PT: *Husten mit Auswurf* (HR=8,64 [1,09; 68,30]; p=0,0409).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse im PT: *Hyponatriämie* (OR=2,58 [1,00; 6,65]; p=0,0453, RR=2,33 [0,99; 5,51]; p=0,0529).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,49 [2,23; 5,47]; p<0,0001, RR=2,23 [1,65; 3,00]; p<0,0001), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=2,00 [1,37; 2,92]; p=0,0003). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender

PT: *Trockene Haut* (OR=5,90 [1,33; 26,19]; p=0,0085, RR=5,80 [1,29; 26,08]; p=0,0219) und *Erythem* (OR=4,23 [1,14; 15,71]; p=0,0218, RR=3,82 [1,11; 13,14]; p=0,0333).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,52 [1,64; 3,87]; p<0,0001, RR=1,77 [1,35; 2,33]; p<0,0001), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,54 [1,08; 2,19]; p=0,0167). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Rückenschmerzen* (OR=2,74 [1,31; 5,69]; p=0,0053, RR=2,45 [1,27; 4,71]; p=0,0074), *Arthralgie* (OR=2,88 [1,31; 6,34]; p=0,0063, RR=2,66 [1,27; 5,58]; p=0,0095), *Schmerz in einer Extremität* (OR=2,96 [1,32; 6,63]; p=0,0062, RR=2,68 [1,28; 5,64]; p=0,0092), *Myalgie* (OR=2,50 [1,01; 6,20]; p=0,0437, RR=2,36 [1,00; 5,58]; p=0,0504).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Untersuchungen* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Alaninaminotransferase erhöht* (OR=2,27 [1,03; 5,00]; p=0,0391, RR=2,08 [1,02; 4,25]; p=0,0446), *Aspartataminotransferase erhöht* (OR=2,67 [1,15; 6,15]; p=0,0166, RR=2,48 [1,13; 5,44]; p=0,0235).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Herzerkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,30 [1,43; 3,71]; p=0,0006, RR=1,72 [1,25; 2,36]; p=0,0008). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse beim PT: *Vorhofflimmern* (OR=4,09 [1,31; 12,80]; p=0,0104, RR=3,71 [1,26; 10,92]; p=0,0172).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Gefäßerkrankungen* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse beim PT: *Hypertonie* (OR=4,91 [1,36; 17,71]; p=0,0088, RR=4,51 [1,30; 15,62]; p=0,0175).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Augenerkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,73 [1,07; 2,79]; p=0,0228, RR=1,53 [1,05; 2,23]; p=0,0256). 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=2,49 [1,46; 4,25]; p=0,0007, RR=2,06 [1,34; 3,17]; p=0,0010). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse beim PT: *Kontusion* (OR=2,57 [0,99; 6,69]; p=0,0441, RR=2,46 [0,98; 6,16]; p=0,0544).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,38 [1,11; 5,08]; p=0,0219, RR=2,26 [1,10; 4,65]; p=0,0269). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=4,13 [1,50; 11,43];

p=0,0037, RR=3,72 [1,43; 9,68]; p=0,0072). 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=4,85 [1,38; 17,05]; p=0,0067, RR=4,60 [1,35; 15,68]; p=0,0147). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

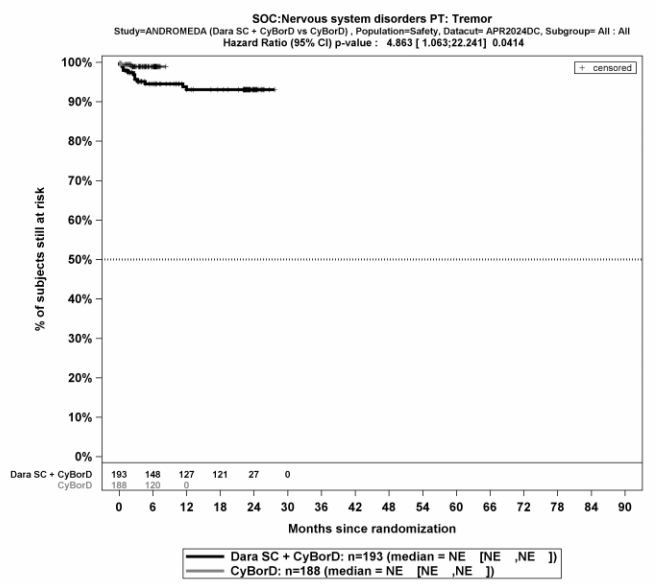


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC *Erkrankungen des Nervensystems* - PT *Tremor*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

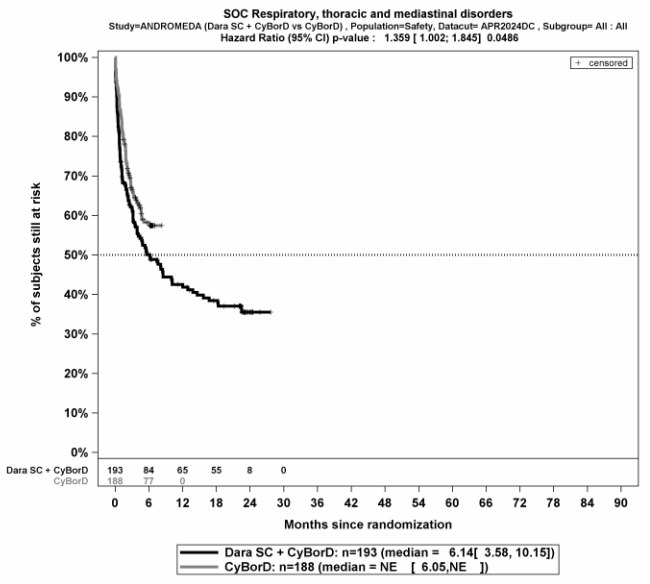


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

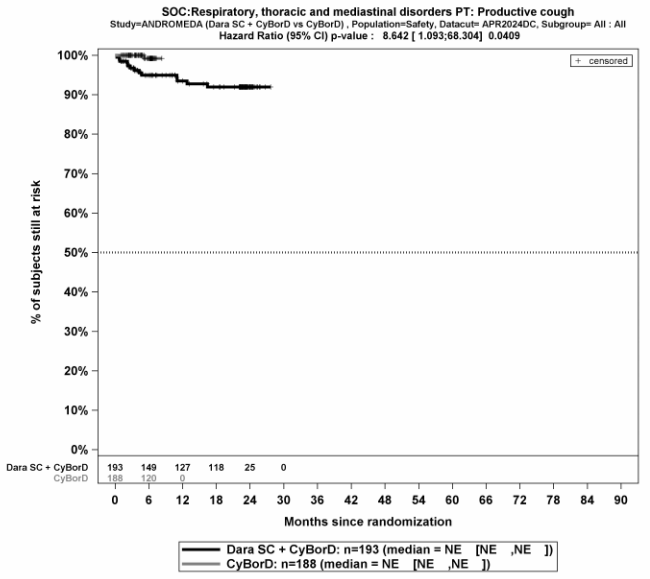


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* - PT *Husten mit Auswurf*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

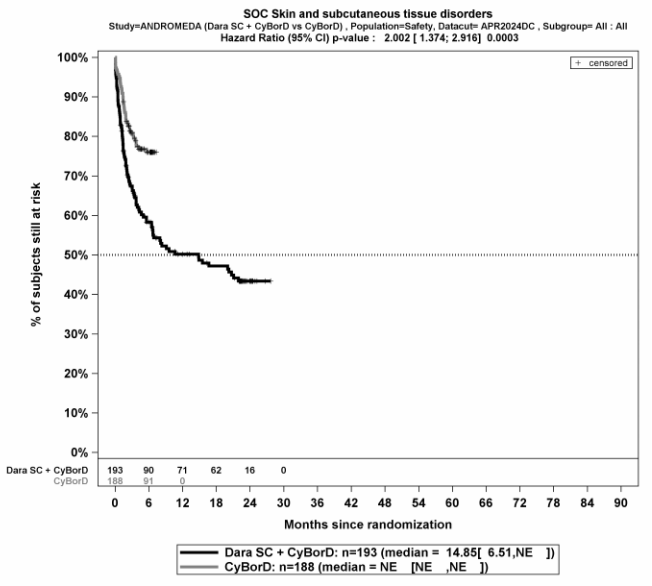


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

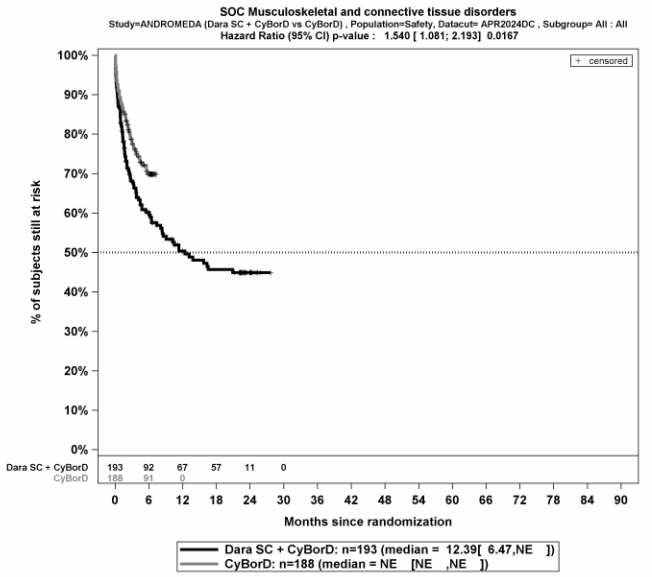


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE* – SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥3)

Für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* wurden die primären SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5 % oder mehr in einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle primären SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Als signifikante SOC und PT werden diejenigen primären SOC und PT identifiziert, bei denen das Hazard Ratio der zeitadjustierten Analysen signifikant ist (p-Wert <0,05).

Tabelle 4-92: 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	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	39/193 (20,2%)	NA [NA; NA]	19/188 (10,1%)	NA [NA; NA]	2,37 [1,29; 4,33] p=0,0048	2,03 [1,22; 3,36] p=0,0061	10,30% [3,30%; 17,20%] p=0,0040	1,42 [0,79; 2,54] p=0,2387
Pneumonie	16/193 (8,3%)	NA [NA; NA]	8/188 (4,3%)	NA [NA; NA]	2,08 [0,85; 5,07] p=0,1028	1,96 [0,86; 4,46] p=0,1093	4,00% [-0,70%; 8,80%] p=0,0981	1,35 [0,55; 3,30] p=0,5102
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	36/193 (18,7%)	NA [NA; NA]	33/188 (17,6%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,64; 1,83] p=0,7845	1,06 [0,69; 1,63] p=0,7844	1,10% [-6,60%; 8,70%] p=0,7838	1,02 [0,63; 1,65] p=0,9289
Lymphopenie	25/193 (13,0%)	NA [NA; NA]	19/188 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,71; 2,55] p=0,3615	1,30 [0,74; 2,28] p=0,3610	3,00% [-3,40%; 9,40%] p=0,3571	1,30 [0,72; 2,38] p=0,3829
Neutropenie	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	2,14 [0,70; 6,54] p=0,1773	2,04 [0,71; 5,88] p=0,1846	2,70% [-1,20%; 6,50%] p=0,1707	1,77 [0,59; 5,30] p=0,3055
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	34/193 (17,6%)	NA [NA; NA]	24/188 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,84; 2,75] p=0,1655	1,39 [0,87; 2,24] p=0,1688	4,90% [-2,00%; 11,80%] p=0,1611	1,15 [0,67; 1,98] p=0,6086

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Herzinsuffizienz	14/193 (7,3%)	NA [NA; NA]	6/188 (3,2%)	NA [NA; NA]	2,81 [0,96; 8,26] p=0,0519	2,35 [0,97; 5,69] p=0,0583	4,20% [0,00%; 8,40%] p=0,0480	1,75 [0,65; 4,71] p=0,2661
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	31/193 (16,1%)	NA [NA; NA]	27/188 (14,4%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,66; 2,06] p=0,5962	1,14 [0,71; 1,82] p=0,5963	1,90% [-5,20%; 9,00%] p=0,5948	1,05 [0,62; 1,78] p=0,8495
Ermüdung	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	6/188 (3,2%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,60; 4,57] p=0,3233	1,64 [0,59; 4,54] p=0,3386	2,00% [-2,00%; 6,10%] p=0,3289	1,33 [0,46; 3,83] p=0,6014
Ödem peripher	6/193 (3,1%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,20; 1,46] p=0,2098	0,54 [0,20; 1,46] p=0,2236	-2,70% [-6,80%; 1,50%] p=0,2139	0,51 [0,19; 1,38] p=0,1846
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	27/193 (14,0%)	NA [NA; NA]	29/188 (15,4%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,52; 1,63] p=0,7704	0,93 [0,57; 1,51] p=0,7708	-1,10% [-8,10%; 6,00%] p=0,7697	0,69 [0,39; 1,20] p=0,1845
Hypokaliämie	4/193 (2,1%)	NA [NA; NA]	10/188 (5,3%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,12; 1,25] p=0,1042	0,40 [0,13; 1,25] p=0,1159	-3,10% [-6,90%; 0,60%] p=0,1005	0,27 [0,07; 1,00] p=0,0495
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	26/193 (13,5%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	2,53 [1,21; 5,29] p=0,0121	2,35 [1,18; 4,68] p=0,0153	7,70% [1,80%; 13,60%] p=0,0102	2,02 [0,98; 4,12] p=0,0549
Diarrhö	11/193 (5,7%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,62 [0,61; 4,29] p=0,3333	1,59 [0,61; 4,14] p=0,3385	2,10% [-2,10%; 6,40%] p=0,3272	1,53 [0,59; 3,96] p=0,3790

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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	25/193 (13,0%)	NA [NA; NA]	20/188 (10,6%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,66; 2,35] p=0,5064	1,20 [0,70; 2,06] p=0,5075	2,20% [-4,20%; 8,50%] p=0,5071	1,01 [0,55; 1,86] p=0,9628
Synkope	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,41; 2,21] p=0,9145	0,96 [0,44; 2,08] p=0,9150	-0,30% [-5,10%; 4,60%] p=0,9148	0,78 [0,34; 1,81] p=0,5609
Untersuchungen								
Gesamte SOC	18/193 (9,3%)	NA [NA; NA]	14/188 (7,4%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,63; 2,81] p=0,4519	1,29 [0,67; 2,48] p=0,4504	2,10% [-3,30%; 7,60%] p=0,4488	0,99 [0,47; 2,08] p=0,9817
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	17/193 (8,8%)	NA [NA; NA]	14/188 (7,4%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,58; 2,53] p=0,6160	1,19 [0,61; 2,32] p=0,6165	1,40% [-4,10%; 6,90%] p=0,6166	0,92 [0,44; 1,92] p=0,8265
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	13/193 (6,7%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [7,10; NA]	1,07 [0,47; 2,44] p=0,8696	1,07 [0,50; 2,27] p=0,8690	0,40% [-4,50%; 5,30%] p=0,8685	0,76 [0,33; 1,77] p=0,5287
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	11/193 (5,7%)	NA [NA; NA]	8/188 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,55; 3,52] p=0,4884	1,37 [0,56; 3,35] p=0,4899	1,60% [-2,80%; 5,90%] p=0,4865	1,22 [0,48; 3,11] p=0,6706

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
Gesamte SOC	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	3/188 (1,6%)	8,02 [8,02; NA]	3,17 [0,84; 11,87] p=0,0702	3,00 [0,86; 10,44] p=0,0835	3,40% [-0,20%; 7,00%] p=0,0647	2,23 [0,59; 8,42] p=0,2387

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

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 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,37 [1,29; 4,33]; p=0,0048, RR=2,03 [1,22; 3,36]; p=0,0061). 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 Gastrointestinaltrakts* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,53 [1,21; 5,29]; p=0,0121, RR=2,35 [1,18; 4,68]; p=0,0153). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Es zeigt sich innerhalb der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* ein signifikanter Unterschied bei der Zeit bis zum Ereignis des PT: *Hypokaliämie* (HR=0,27 [0,07; 1,00]; p=0,0495).

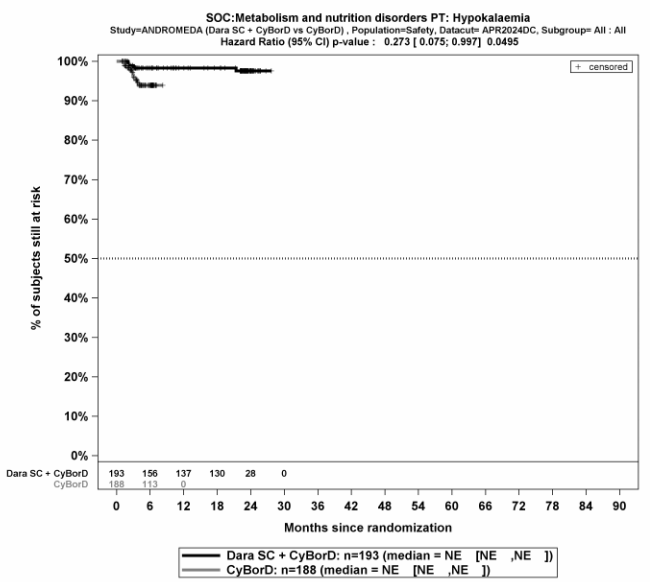


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* – SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* - PT *Hypokaliämie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* wurden die primären SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5 % oder mehr in einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle primären SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Als signifikante SOC und PT werden diejenigen primären SOC und PT identifiziert, bei denen das Hazard Ratio der zeitadjustierten Analysen signifikant ist (p-Wert <0,05).

Tabelle 4-93: 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	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	38/193 (19,7%)	NA [NA; NA]	16/188 (8,5%)	NA [NA; NA]	2,66 [1,42; 4,97] p=0,0017	2,32 [1,33; 4,03] p=0,0028	11,10% [4,30%; 18,00%] p=0,0015	1,49 [0,80; 2,79] p=0,2116
Pneumonie	14/193 (7,3%)	NA [NA; NA]	9/188 (4,8%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,65; 3,65] p=0,3324	1,50 [0,66; 3,39] p=0,3358	2,40% [-2,40%; 7,10%] p=0,3287	1,01 [0,41; 2,46] p=0,9891
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	34/193 (17,6%)	NA [NA; NA]	25/188 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,81; 2,60] p=0,2189	1,34 [0,84; 2,13] p=0,2229	4,40% [-2,50%; 11,30%] p=0,2149	1,12 [0,66; 1,91] p=0,6821
Herzinsuffizienz	14/193 (7,3%)	NA [NA; NA]	8/188 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,92 [0,75; 4,93] p=0,1698	1,75 [0,78; 3,93] p=0,1733	3,20% [-1,30%; 7,60%] p=0,1657	1,34 [0,54; 3,29] p=0,5276
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	17/193 (8,8%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,65; 3,05] p=0,3778	1,37 [0,68; 2,75] p=0,3772	2,40% [-2,90%; 7,70%] p=0,3763	1,17 [0,55; 2,51] p=0,6789
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	17/193 (8,8%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,71; 3,44] p=0,2608	1,52 [0,73; 3,15] p=0,2643	3,00% [-2,20%; 8,20%] p=0,2581	1,27 [0,59; 2,75] p=0,5460

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	9/193 (4,7%)	NA [NA; NA]	10/188 (5,3%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,34; 2,18] p=0,7596	0,87 [0,36; 2,09] p=0,7592	-0,70% [-5,10%; 3,70%] p=0,7596	0,65 [0,25; 1,72] p=0,3872

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

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 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,66 [1,42; 4,97]; p=0,0017, RR=2,32 [1,33; 4,03]; p=0,0028). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen *(≥1 Therapiekomponente)*

Für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* wurden die primären SOC und die jeweiligen PT ohne einen Schwellenwert ausgewertet. Als signifikante SOC und PT werden diejenigen primären SOC und PT identifiziert, bei denen das Hazard Ratio der zeitadjustierten Analysen signifikant ist (p-Wert <0,05).

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	5/193 (2,6%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,29; 3,50] p=0,9993	1,00 [0,29; 3,45] p=0,9993	0,00% [-3,20%; 3,20%] p=0,9993	0,74 [0,20; 2,76] p=0,6518
Gesichtsödem	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3189	NA [NA; NA] NA
Ermüdung	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,05; 5,95] p=0,6129	0,55 [0,05; 5,89] p=0,6183	-0,50% [-2,20%; 1,30%] p=0,6128	NA [NA; NA] NA
Ödem	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3173	NA [NA; NA] NA
Ödem peripher	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	3/188 (1,6%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,03; 3,22] p=0,3231	0,33 [0,03; 3,33] p=0,3475	-1,00% [-3,10%; 1,00%] p=0,3195	NA [NA; NA] NA
Fieber	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3228	NA [NA; NA] NA

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Plötzlicher Tod	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3129	NA [NA; NA] NA
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3192	NA [NA; NA] NA
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	3/193 (1,6%)	NA [NA; NA]	3/188 (1,6%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,19; 4,53] p=0,9175	0,92 [0,19; 4,49] p=0,9178	-0,10% [-2,70%; 2,40%] p=0,9184	0,92 [0,19; 4,60] p=0,9236
Herzinsuffizienz	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	3/188 (1,6%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,03; 2,85] p=0,2714	0,30 [0,03; 2,87] p=0,2994	-1,20% [-3,20%; 0,90%] p=0,2805	0,30 [0,03; 2,94] p=0,3030
Kardiogener Schock	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3189	NA [NA; NA] NA
Kardiovaskuläre Insuffizienz	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3228	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	3/193 (1,6%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,24; 8,93] p=0,6724	1,48 [0,24; 9,05] p=0,6744	0,50% [-1,80%; 2,80%] p=0,6696	1,36 [0,23; 8,14] p=0,7386
Periphere sensorische Neuropathie	3/193 (1,6%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	2,82 [0,30; 26,67] p=0,3439	2,82 [0,30; 26,58] p=0,3652	1,00% [-1,00%; 3,00%] p=0,3398	2,65 [0,28; 25,52] p=0,3993

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Neuralgie	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3189	NA [NA; NA] NA
Status epilepticus	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,50%; 0,50%] p=0,3324	NA [NA; NA] p=0,9984
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,14; 7,00] p=0,9935	1,01 [0,15; 6,85] p=0,9935	0,00% [-2,10%; 2,10%] p=0,9936	0,99 [0,14; 7,03] p=0,9922
Aszites	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,50%; 1,60%] p=0,3003	NA [NA; NA] NA
Diarrhö	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3129	NA [NA; NA] NA
Magengeschwür	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,50%; 1,60%] p=0,3003	NA [NA; NA] NA
Gastrointestinalblutung	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] NA
Übelkeit	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	1,86 [0,17; 20,53] p=0,6038	1,86 [0,17; 20,17] p=0,6095	0,50% [-1,30%; 2,30%] p=0,6022	1,79 [0,16; 19,88] p=0,6334
Pneumonie	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,06; 14,77] p=0,9652	0,94 [0,06; 14,53] p=0,9652	0,00% [-1,50%; 1,40%] p=0,9654	0,87 [0,05; 13,95] p=0,9192
Septischer Schock	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3228	NA [NA; NA] NA
Untersuchungen								
Gesamte SOC	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Alaninaminotransferase erhöht	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3228	NA [NA; NA] NA
Aspartataminotransferase erhöht	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3228	NA [NA; NA] NA
Zytomegalie-Virustest positiv	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,50%; 1,60%] p=0,3003	NA [NA; NA] NA

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
Gesamte SOC	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,18; 22,65] p=0,5547	2,00 [0,20; 20,51] p=0,5601	0,50% [-1,20%; 2,30%] p=0,5548	1,96 [0,18; 21,62] p=0,5837
Muskuläre Schwäche	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10% [-0,40%; 2,50%] p=0,1488	NA [NA; NA] NA
Schmerz in einer Extremität	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	1,96 [0,18; 21,32] p=0,5708	1,96 [0,18; 21,20] p=0,5780	0,50% [-1,30%; 2,30%] p=0,5708	0,96 [0,06; 15,32] p=0,9755
Alopezie	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3129	NA [NA; NA] NA
Ausschlag	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3129	NA [NA; NA] NA
Pruritus	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3129	NA [NA; NA] NA
Appetit vermindert	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3129	NA [NA; NA] NA
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3173	NA [NA; NA] NA
Blasenkrebs	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3173	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,06; 15,86] p=0,9862	0,98 [0,06; 16,14] p=0,9862	0,00% [-1,50%; 1,40%] p=0,9862	0,97 [0,06; 15,52] p=0,9820
Aspirationspneumonie	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3189	NA [NA; NA] NA
Dyspnoe	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3192	NA [NA; NA] p=0,9984

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-2,50%; 0,40%] p=0,1559	NA [NA; NA] p=0,9977
Lymphopenie	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3192	NA [NA; NA] p=0,9984
Thrombozytopenie	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Blepharitis	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/188 (1,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,50% [-3,30%; 0,20%] p=0,0868	NA [NA; NA] p=0,9972
Agitiertheit	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,00% [-2,40%; 0,40%] p=0,1678	NA [NA; NA] p=0,9977
Angst	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-2,50%; 0,40%] p=0,1559	NA [NA; NA] p=0,9977

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Depression	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3192	NA [NA; NA] p=0,9984
Schlaflosigkeit	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,50%; 0,50%] p=0,3424	NA [NA; NA] p=0,9984
Reizbarkeit	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Stimmungsänderung	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Suizidgedanken	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3192	NA [NA; NA] p=0,9984
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-2,50%; 0,40%] p=0,1559	NA [NA; NA] p=0,9977
Nierenversagen	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3192	NA [NA; NA] p=0,9984

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* keine signifikanten SOC oder PT.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	3/193 (1,6%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	2,78 [0,29; 26,73] p=0,3500	2,78 [0,29; 26,41] p=0,3732	1,00% [-1,10%; 3,00%] p=0,3470	2,83 [0,29; 27,34] p=0,3677
Pneumonie	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,06; 14,77] p=0,9652	0,94 [0,06; 14,53] p=0,9652	0,00% [-1,50%; 1,40%] p=0,9654	0,87 [0,05; 13,95] p=0,9192
Pulmonale Sepsis	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3228	NA [NA; NA] NA
Septischer Schock	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3228	NA [NA; NA] NA
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,14; 7,62] p=0,9738	1,03 [0,15; 7,28] p=0,9736	0,00% [-2,00%; 2,10%] p=0,9735	0,50 [0,05; 5,56] p=0,5759
Herzinsuffizienz	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,05; 6,01] p=0,6018	0,54 [0,05; 5,54] p=0,6043	-0,50% [-2,20%; 1,30%] p=0,5995	NA [NA; NA] p=0,9964
Kardiovaskuläre Insuffizienz	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3228	NA [NA; NA] NA

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,15; 7,60] p=0,9500	1,06 [0,15; 7,62] p=0,9500	0,10% [-2,00%; 2,10%] p=0,9499	0,52 [0,05; 5,78] p=0,5960
Ermüdung	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,05; 5,95] p=0,6129	0,55 [0,05; 5,89] p=0,6183	-0,50% [-2,20%; 1,30%] p=0,6128	NA [NA; NA] p=0,9965
Plötzlicher Tod	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3129	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,05; 5,45] p=0,5674	0,52 [0,05; 5,25] p=0,5768	-0,50% [-2,30%; 1,30%] p=0,5761	0,49 [0,04; 5,44] p=0,5642
Aszites	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,50%; 1,60%] p=0,3003	NA [NA; NA] NA
Magengeschwür	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,50%; 1,60%] p=0,3003	NA [NA; NA] NA
Gastrointestinalblutung	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Übelkeit	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Untersuchungen								
Gesamte SOC	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,50%; 1,60%] p=0,3003	NA [NA; NA] NA
Zytomegalie-Virustest positiv	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,50%; 1,60%] p=0,3003	NA [NA; NA] NA
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3173	NA [NA; NA] NA
Blasenkrebs	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3173	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3189	NA [NA; NA] NA
Aspirationspneumonie	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3189	NA [NA; NA] NA

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3129	NA [NA; NA] NA
Ausschlag	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3129	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Thrombozytopenie	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Blepharitis	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-2,50%; 0,40%] p=0,1559	NA [NA; NA] p=0,9977
Angst	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Depression	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3192	NA [NA; NA] p=0,9984
Reizbarkeit	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Stimmungsänderung	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* keine signifikanten SOC oder PT.

4.3.1.3.1.4.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

Die *UE von besonderem Interesse* werden jeweils nur in Form der Gesamtraten dargestellt, es erfolgt keine Detaildarstellung. Handelt es sich bei dem *UE von besonderem Interesse* um eine SOC, so sind die zugehörigen PT in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2 unter dem entsprechenden Schweregrad aufgeführt. Für die gemäß MedDRA definierten SMQ oder HLT finden sich die jeweiligen PT ebenfalls unter dem entsprechenden Schweregrad in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2. Für alle anderen *UE von besonderem Interesse* befindet sich in Anhang 4-H eine Auflistung der unter dem *UE von besonderem Interesse* aggregierten PT, die dann ebenfalls unter dem entsprechenden Schweregrad in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2 aufgeführt sind.

Infusionsreaktionen

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* (nur für den D-VCd-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse – *Infusionsreaktionen*[e]	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a, f]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	14/193 (7,3%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,20% [3,50%; 10,80%] p=0,0001	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ANDROMEDA	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	0	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	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)								
ANDROMEDA	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	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)								
ANDROMEDA	0	NA [NA; NA]	0	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse – *Infusionsreaktionen*[e]	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a, f]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

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

f: Die *UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* werden im Kontrollarm nicht erhoben.

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason, vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Die *UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* werden nur im Behandlungsarm mit Daratumumab erhoben, da nur in diesem Arm subkutane Injektionen mit Daratumumab verabreicht wurden. Es lassen sich infolgedessen keine vergleichenden Analysen durchführen.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm mit Daratumumab 14 Ereignisse (7,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm mit Daratumumab 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm mit Daratumumab 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm mit Daratumumab 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm mit Daratumumab 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

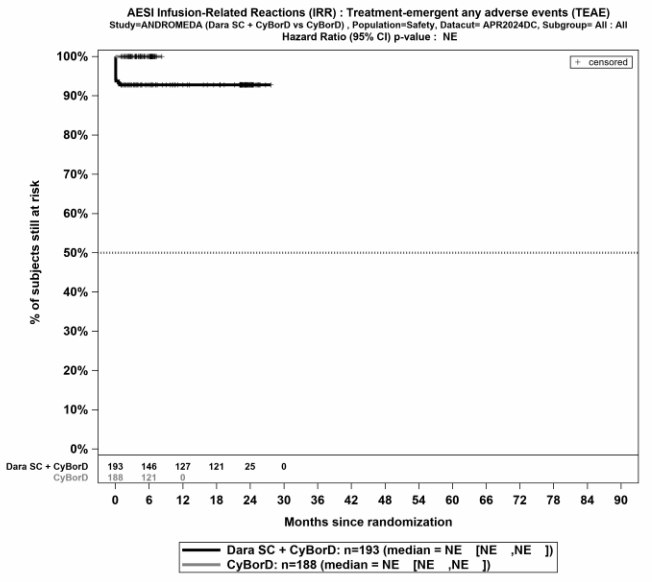


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle

Tabelle 4-97: Ergebnisse für die Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* (nur für den D-VCd-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - *Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a, e]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	22/193 (11,4%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,50% [7,00%; 16,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ANDROMEDA	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	0	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	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)								
ANDROMEDA	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	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)								
ANDROMEDA	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	0	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse - ***Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle***	**D-VCd**		**VCd**		**D-VCd vs. VCd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a, e]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

e: Die *UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* werden im Kontrollarm nicht erhoben.

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Die *UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* werden nur im Behandlungsarm mit Daratumumab erhoben, da nur in diesem Arm subkutane Injektionen mit Daratumumab verabreicht wurden. Es lassen sich infolgedessen keine vergleichenden Analysen durchführen..

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* im Behandlungsarm 22 Ereignisse (11,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

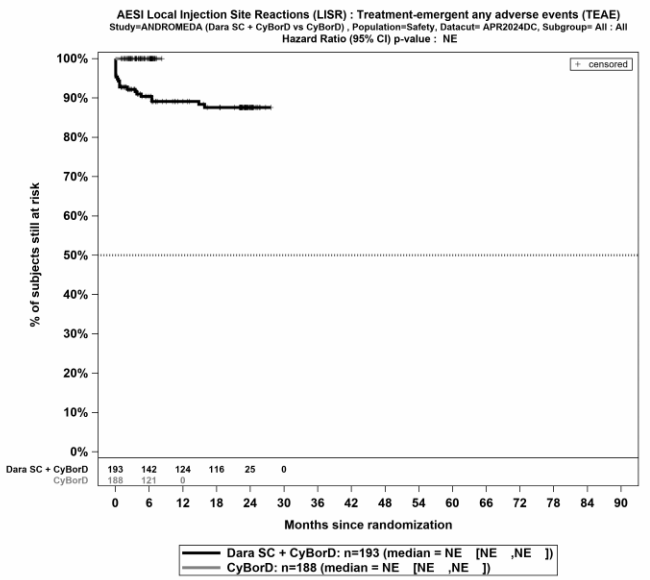


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

PT Neutropenie

Tabelle 4-98: Ergebnisse für die Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – PT Neutropenie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - *PT Neutropenie*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	21/193 (10,9%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,87; 3,86] p=0,1081	1,74 [0,88; 3,42] p=0,1109	4,70% [-0,90%; 10,30%] p=0,1032	1,66 [0,81; 3,40] p=0,1672
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ANDROMEDA	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	2,14 [0,70; 6,54] p=0,1773	2,04 [0,71; 5,88] p=0,1846	2,70% [-1,20%; 6,50%] p=0,1707	1,77 [0,59; 5,30] p=0,3055
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,50%; 1,60%] p=0,3003	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse - *PT Neutropenie*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
a: Analyse-Population: Safety-Population.								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.								
c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.								
Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.								
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)								

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Neutropenie* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (10,9 %) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (6,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,66 [0,81; 3,40]; p=0,1672).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Neutropenie* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (5,2 %) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (2,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,77 [0,59; 5,30]; p=0,3055).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Neutropenie* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,5 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für 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 Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT Neutropenie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für 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 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT Neutropenie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für 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.

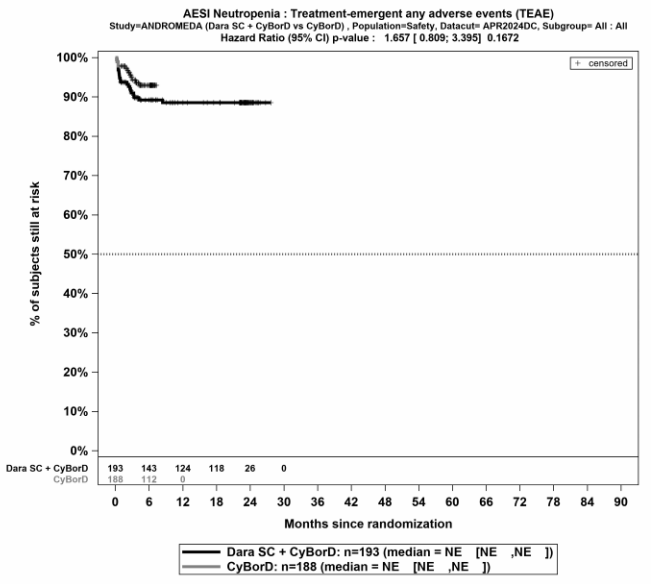


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Neutropenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

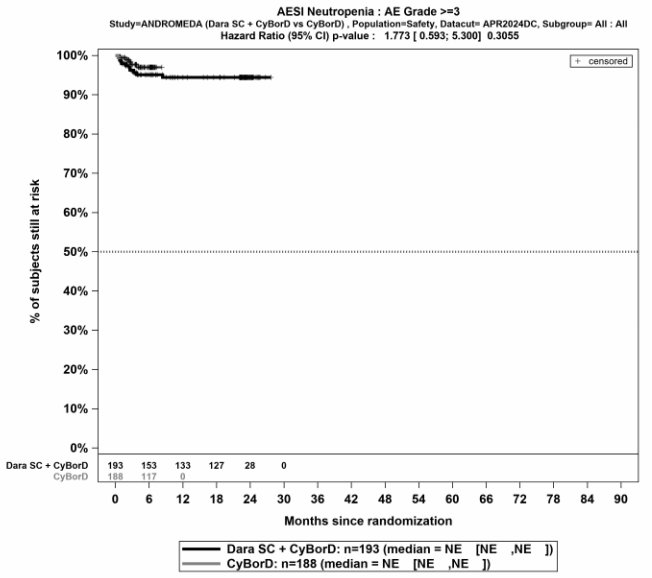


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Neutropenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

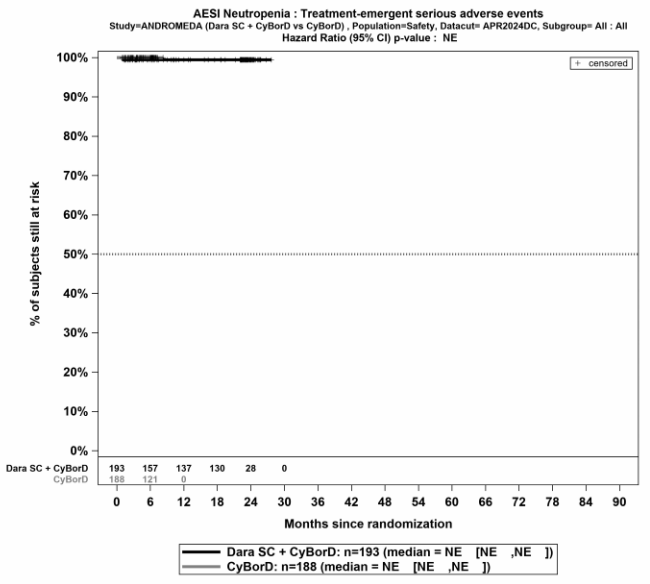


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Neutropenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

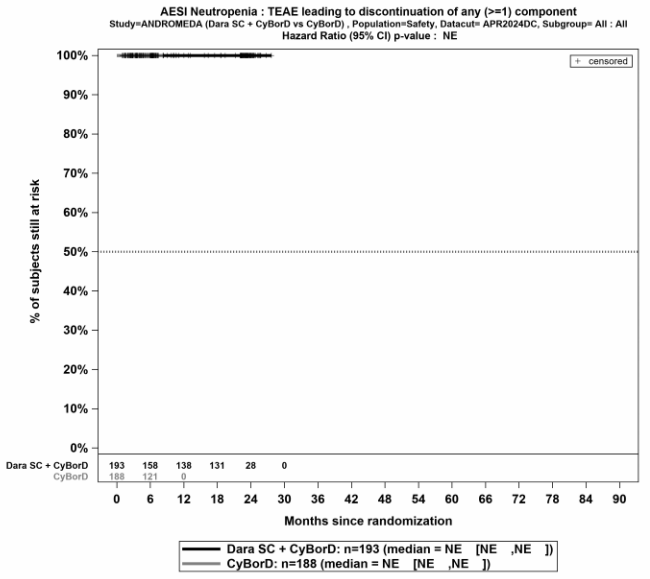


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

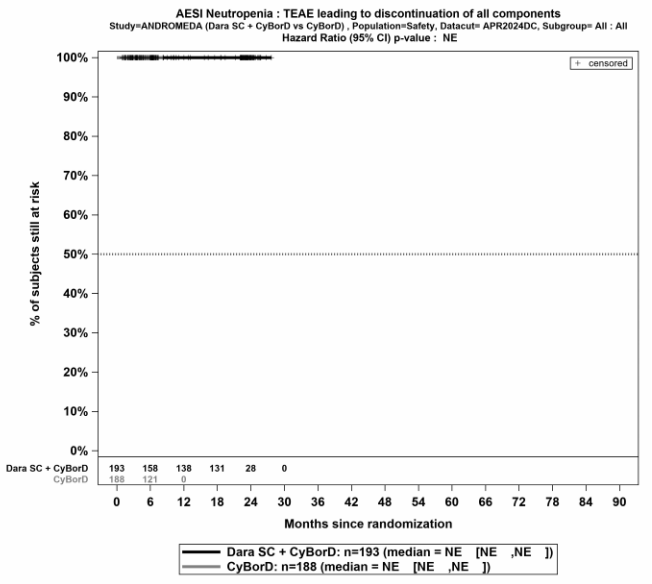


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

PT Anämie

Tabelle 4-99: Ergebnisse für die Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – PT Anämie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - *PT Anämie*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	49/193 (25,4%)	NA [NA; NA]	44/188 (23,4%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,69; 1,84] p=0,6302	1,09 [0,77; 1,53] p=0,6290	2,00% [-6,20%; 10,30%] p=0,6283	0,98 [0,65; 1,48] p=0,9186
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ANDROMEDA	8/193 (4,1%)	NA [NA; NA]	9/188 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,30; 2,29] p=0,7307	0,85 [0,34; 2,13] p=0,7272	-0,70% [-4,80%; 3,30%] p=0,7259	0,81 [0,31; 2,12] p=0,6727
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3192	NA [NA; NA] p=0,9984
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse - *PT Anämie*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Anämie* im Behandlungsarm 49 Ereignisse (25,4 %) und im Kontrollarm 44 Ereignisse (23,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,65; 1,48]; p=0,9186).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Anämie* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (4,1 %) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (4,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,81 [0,31; 2,12]; p=0,6727).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Anämie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Für 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 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT Anämie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für 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 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT Anämie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für 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.

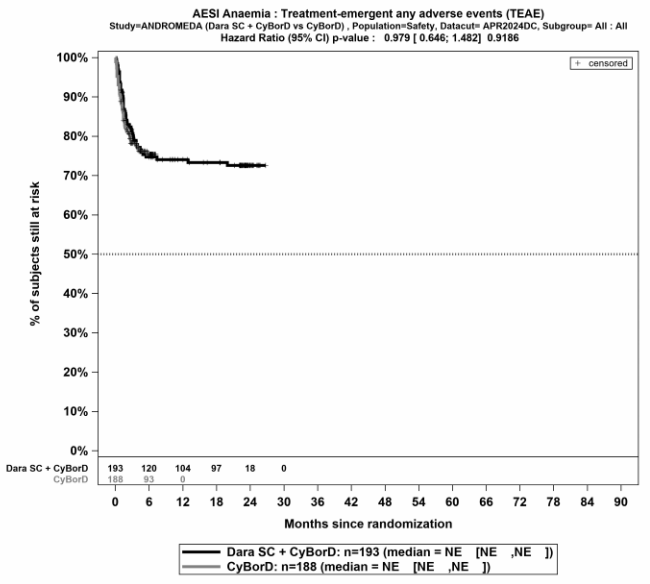


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Anämie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

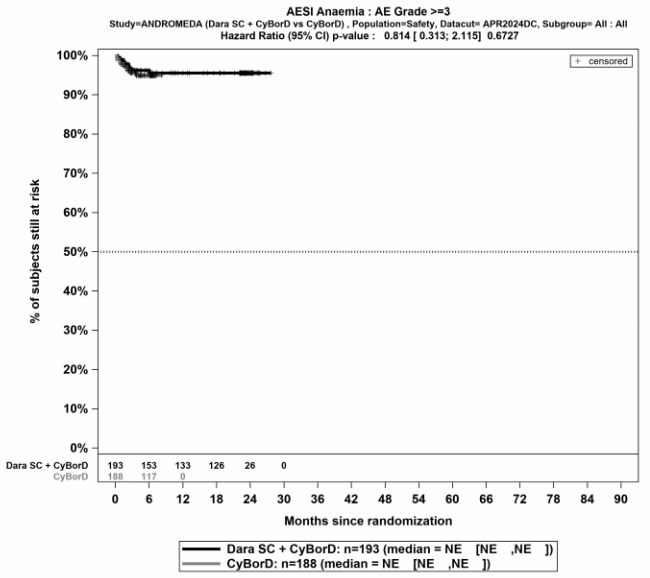


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Anämie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

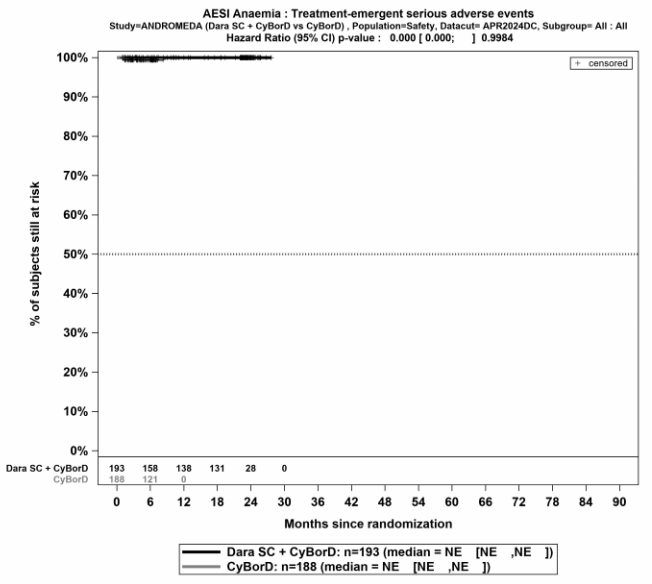


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Anämie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

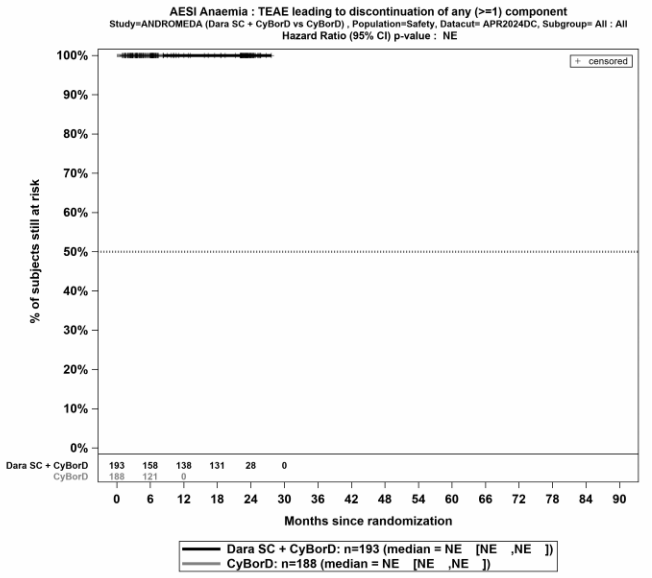


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT Anämie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

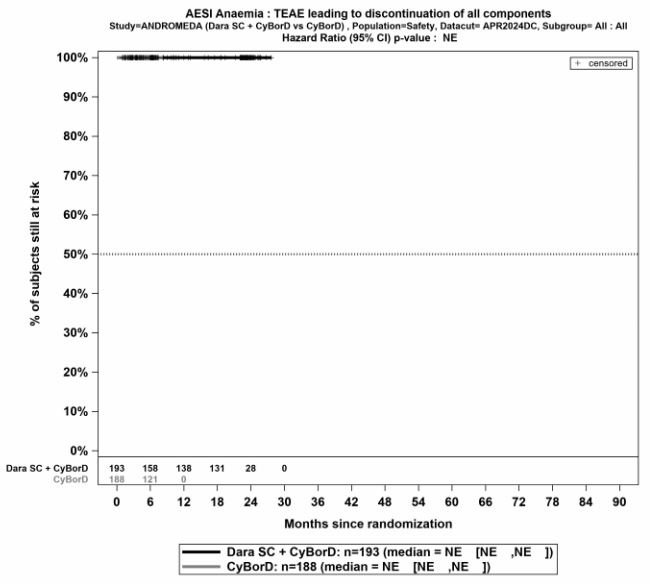


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT Anämie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

PT Thrombozytopenie

Tabelle 4-100: Ergebnisse für die Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – PT Thrombozytopenie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - *PT Thrombozytopenie*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	34/193 (17,6%)	NA [NA; NA]	22/188 (11,7%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,92; 2,90] p=0,0950	1,52 [0,92; 2,51] p=0,1012	6,00% [-1,00%; 13,10%] p=0,0948	1,49 [0,86; 2,57] p=0,1525
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ANDROMEDA	6/193 (3,1%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,35; 4,08] p=0,7849	1,18 [0,36; 3,88] p=0,7837	0,50% [-2,80%; 3,80%] p=0,7809	1,10 [0,33; 3,64] p=0,8731
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,50%; 0,50%] p=0,3424	NA [NA; NA] p=0,9984
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984

UE von besonderem Interesse - *PT Thrombozytopenie*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
a: Analyse-Population: Safety-Population.								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.								
c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.								
Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.								
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)								

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 34 Ereignisse (17,6 %) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (11,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,49 [0,86; 2,57]; p=0,1525).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (3,1 %) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (2,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,10 [0,33; 3,64]; p=0,8731).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Für 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 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Für 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 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Für 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.

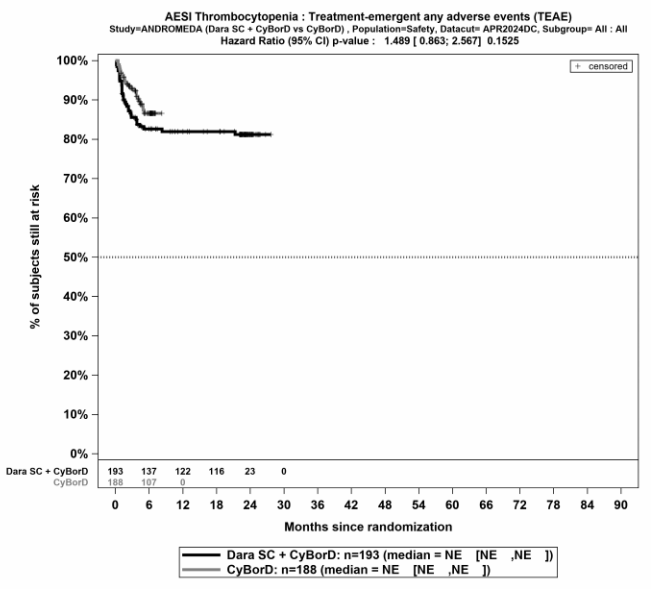


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Thrombozytopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

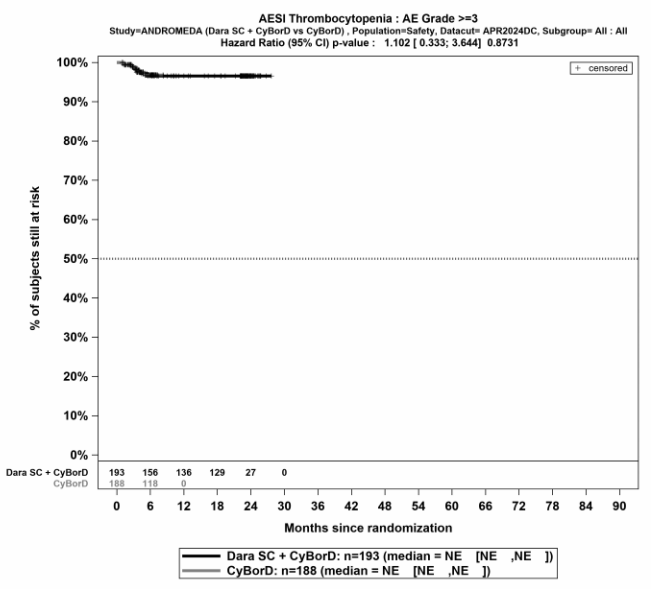


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Thrombozytopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

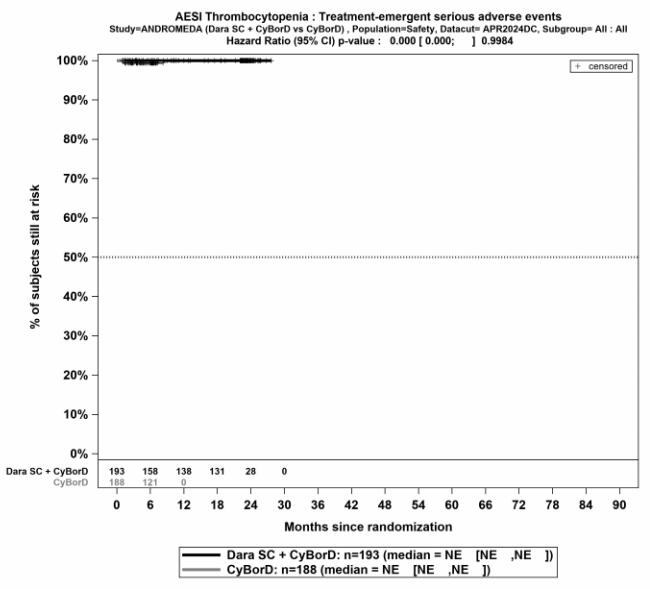


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Thrombozytopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

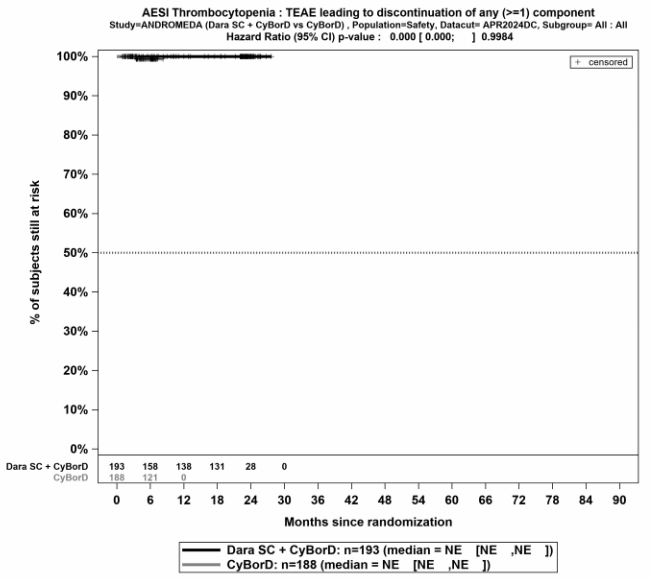


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

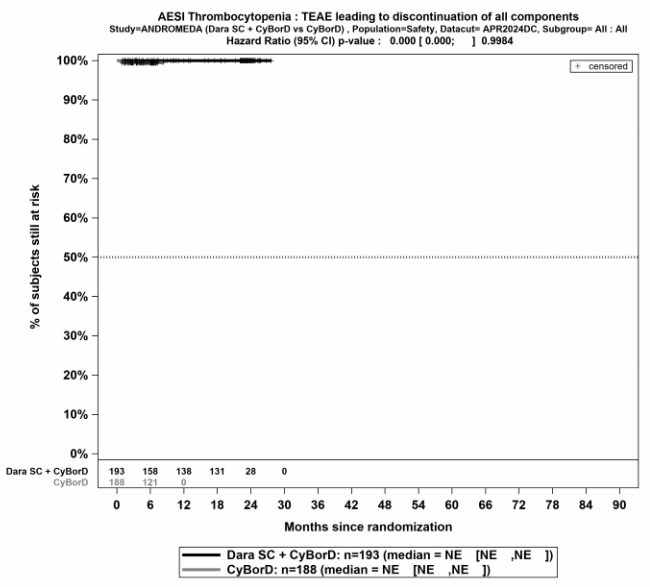


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

PT Lymphopenie

Tabelle 4-101: Ergebnisse für die Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - *PT Lymphopenie*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	37/193 (19,2%)	NA [NA; NA]	28/188 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,80; 2,32] p=0,2617	1,29 [0,82; 2,03] p=0,2623	4,40% [-3,20%; 12,00%] p=0,2593	1,33 [0,81; 2,17] p=0,2594
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ANDROMEDA	25/193 (13,0%)	NA [NA; NA]	19/188 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,71; 2,55] p=0,3615	1,30 [0,74; 2,28] p=0,3610	3,00% [-3,40%; 9,40%] p=0,3571	1,30 [0,72; 2,38] p=0,3829
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,50%; 1,60%] p=0,2916	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3192	NA [NA; NA] p=0,9984
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse - *PT Lymphopenie*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie* im Behandlungsarm 37 Ereignisse (19,2 %) und im Kontrollarm 28 Ereignisse (14,9 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,33 [0,81; 2,17]; p=0,2594).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie* im Behandlungsarm 25 Ereignisse (13,0 %) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (10,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,30 [0,72; 2,38]; p=0,3829).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,5 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für 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 Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Für 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 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für 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.

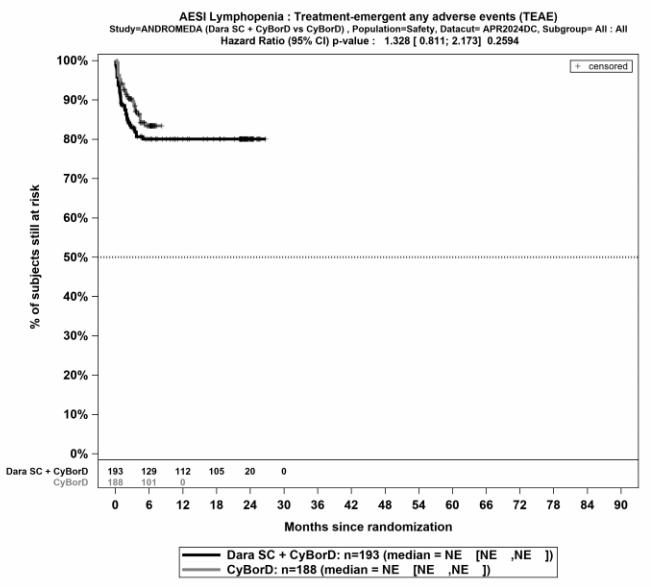


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

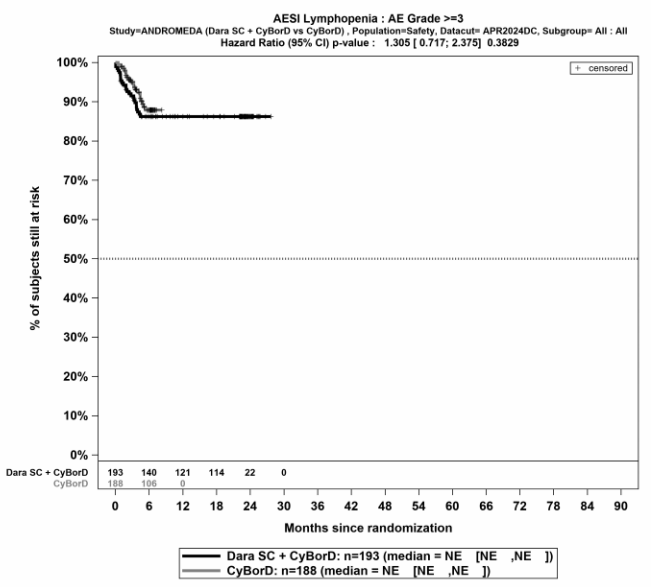


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

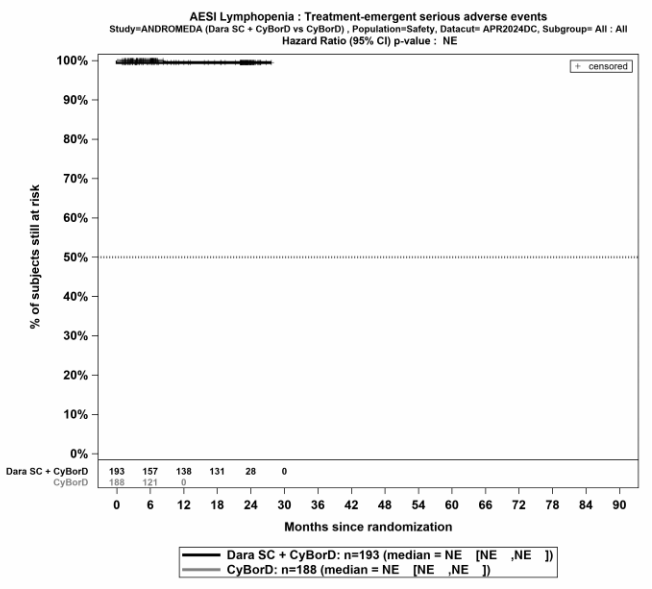


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

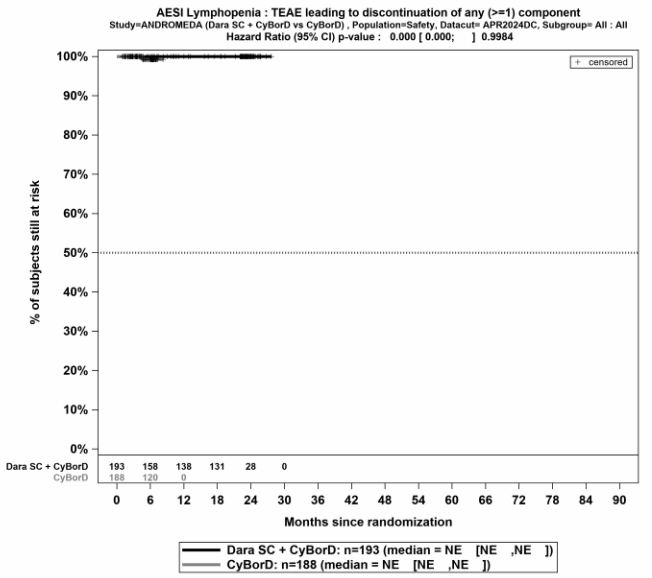


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

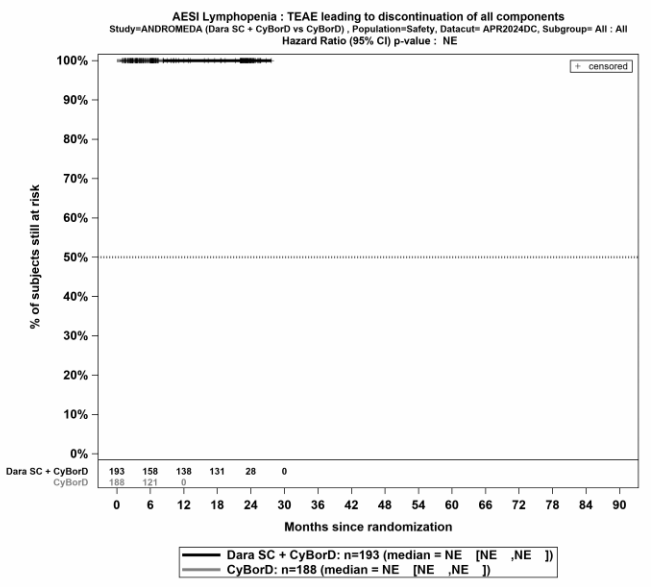


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

PT Leukopenie

Tabelle 4-102: Ergebnisse für die Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – PT Leukopenie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - *PT Leukopenie*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	11/193 (5,7%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,59; 4,53] p=0,3513	1,55 [0,61; 3,93] p=0,3549	2,00% [-2,10%; 6,00%] p=0,3414	1,56 [0,60; 4,05] p=0,3612
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ANDROMEDA	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,15; 9,52] p=0,8655	1,18 [0,18; 7,77] p=0,8642	0,20% [-1,80%; 2,10%] p=0,8637	1,22 [0,17; 8,68] p=0,8419
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse - *PT Leukopenie*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Leukopenie* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (5,7 %) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (3,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,56 [0,60; 4,05]; p=0,3612).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Leukopenie* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,0 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,22 [0,17; 8,68]; p=0,8419).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Leukopenie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für 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 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT Leukopenie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für 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 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT Leukopenie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für 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.

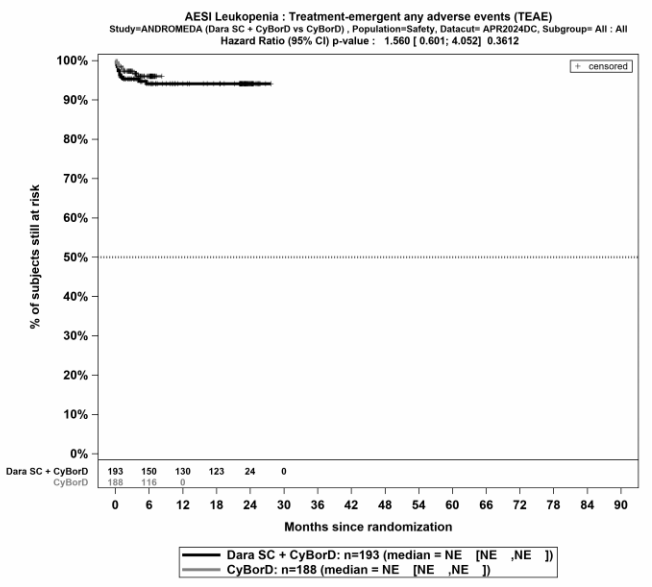


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Leukopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

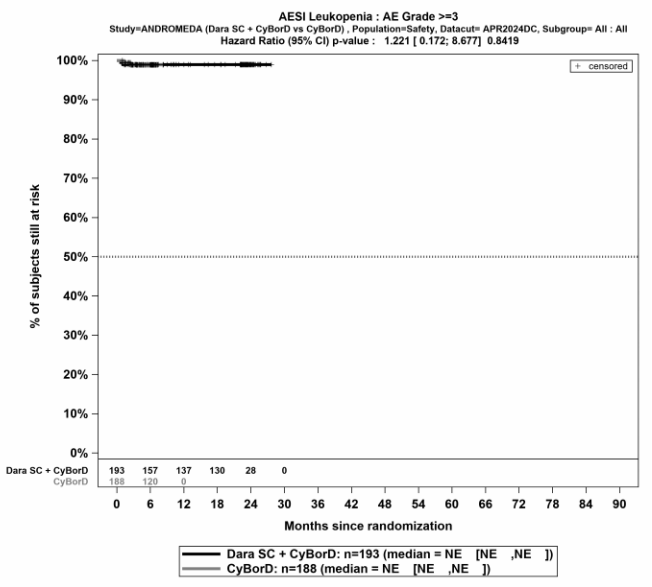


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Leukopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

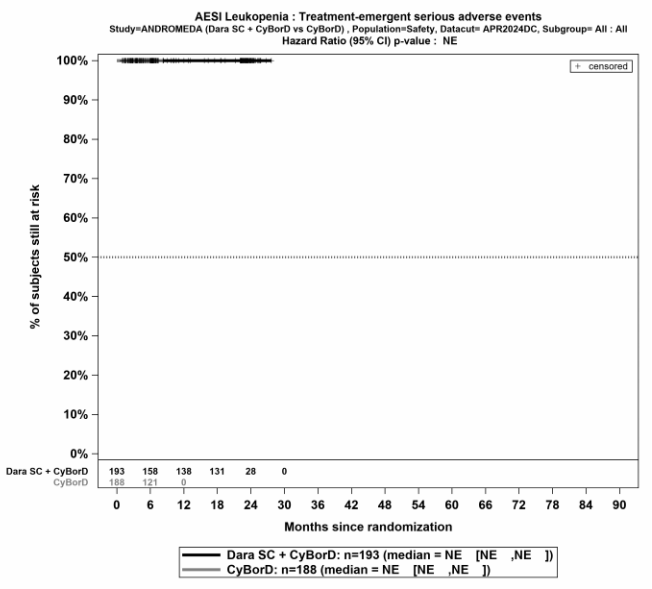


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Leukopenie*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

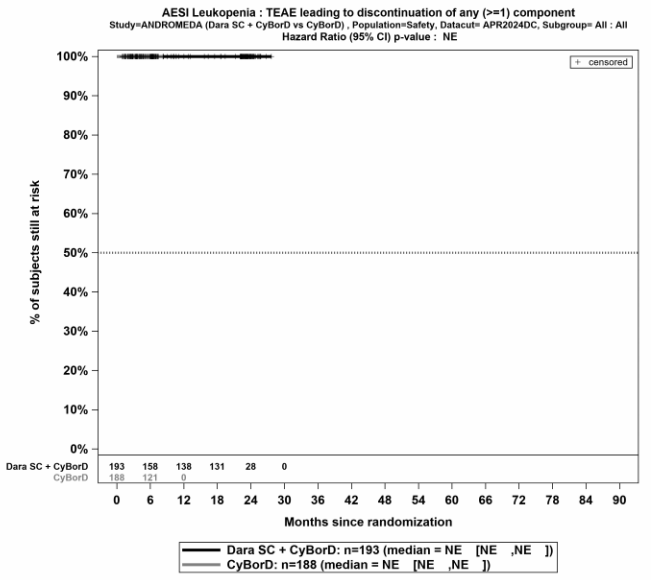


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie,* Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

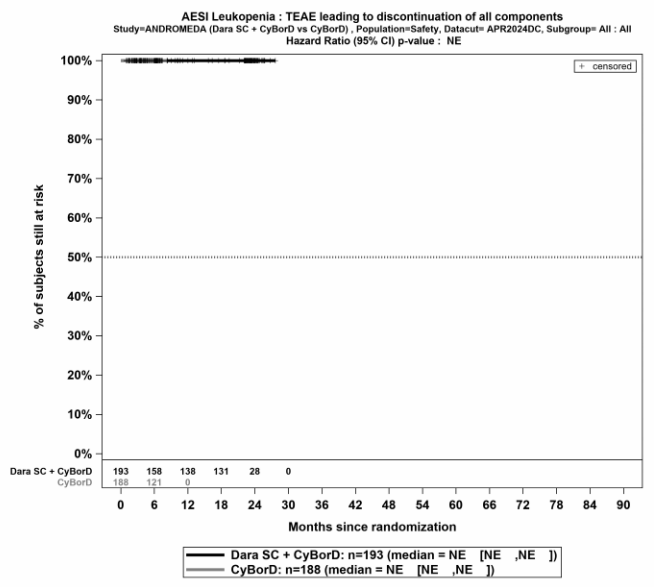


Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie,* Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

SMQ Blutungen

Tabelle 4-103: Ergebnisse für die Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - *SMQ Blutungen*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	61/193 (31,6%)	NA [NA; NA]	26/188 (13,8%)	NA [NA; NA]	2,97 [1,77; 4,99] p<0,0001	2,32 [1,53; 3,51] p<0,0001	18,00% [9,90%; 26,20%] p<0,0001	1,99 [1,24; 3,19] p=0,0045
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ANDROMEDA	6/193 (3,1%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	5,57 [0,67; 46,05] p=0,0763	5,57 [0,65; 47,87] p=0,1176	2,40% [-0,20%; 5,10%] p=0,0685	4,35 [0,51; 37,31] p=0,1800
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	7/193 (3,6%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	6,48 [0,80; 52,19] p=0,0468	6,48 [0,77; 54,63] p=0,0859	2,90% [0,10%; 5,70%] p=0,0402	6,32 [0,78; 51,48] p=0,0847
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984

UE von besonderem Interesse - *SMQ Blutungen*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
a: Analyse-Population: Safety-Population.								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.								
c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.								
Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardised MedDRA Queries; UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.								
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)								

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen* im Behandlungsarm 61 Ereignisse (31,6 %) und im Kontrollarm 26 Ereignisse (13,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,97 [1,77; 4,99]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=2,32 [1,53; 3,51]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=18,00 % [9,90 %; 26,20 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,99 [1,24; 3,19]; p=0,0045).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (3,1 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,35 [0,51; 37,31]; p=0,1800).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (3,6 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Für das Odds Ratio (OR=6,48 [0,80; 52,19]; p=0,0468) und die Risikodifferenz (RD=2,90 % [0,10 %; 5,70 %]; p=0,0402) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=6,32 [0,78; 51,48]; p=0,0847).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Für 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 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Für 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.

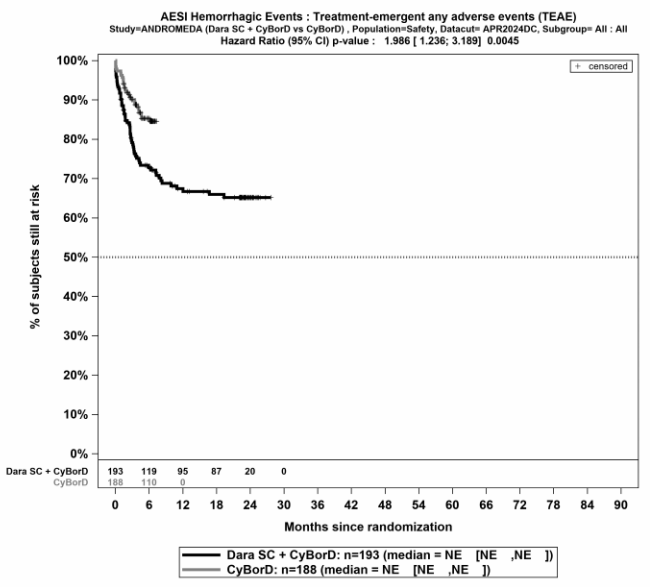


Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

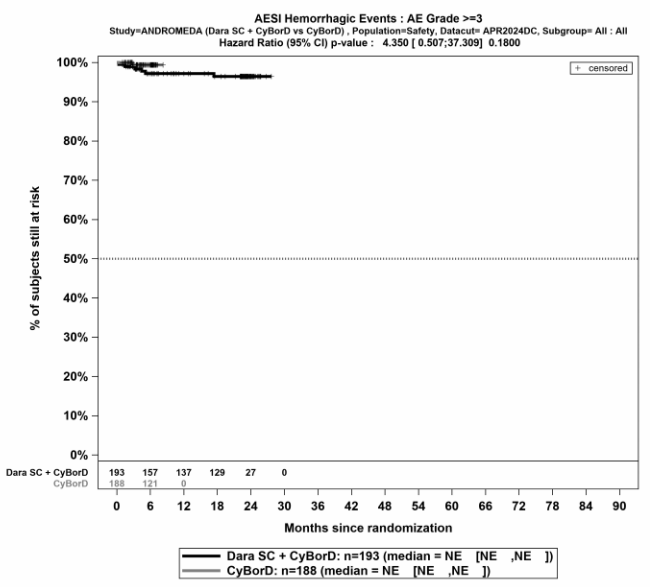


Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

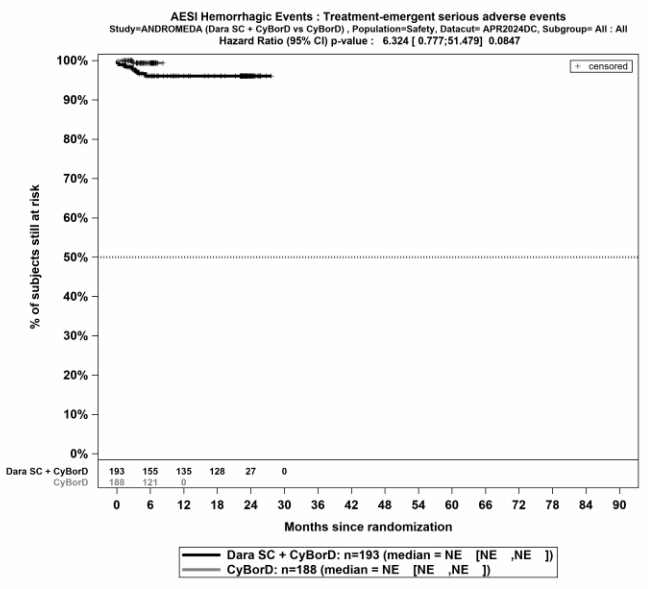


Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

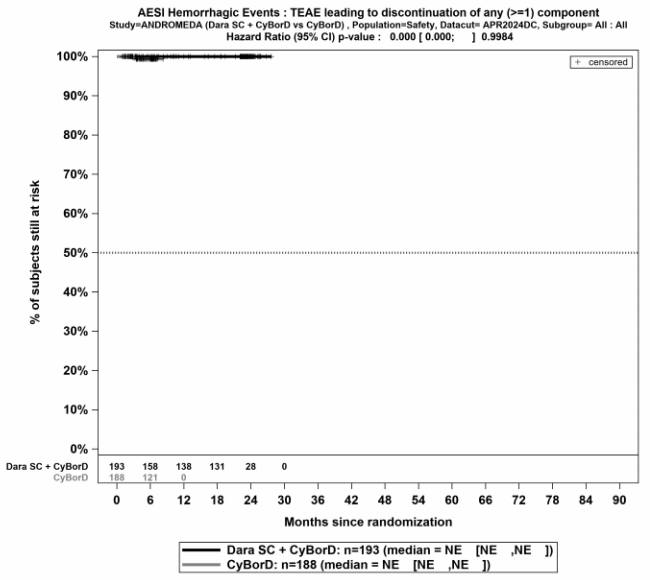


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen,* Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

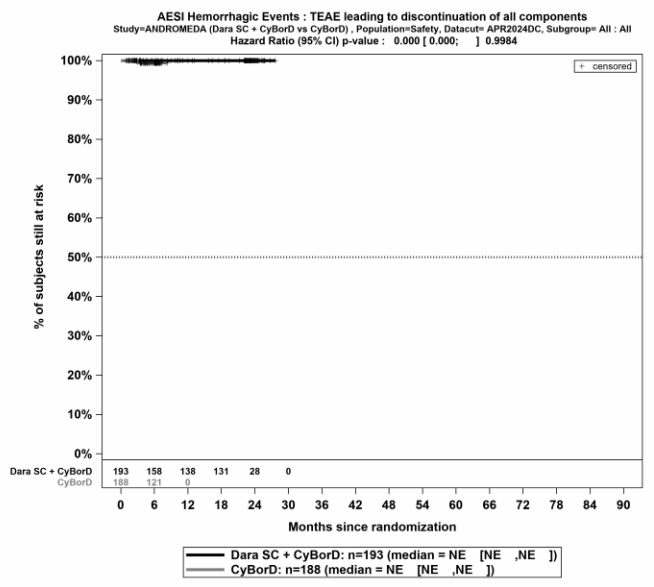


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen,* Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Tabelle 4-104: Ergebnisse für die Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	136/193 (70,5%)	3,58 [2,76; 4,43]	101/188 (53,7%)	4,47 [2,92; 5,78]	2,07 [1,36; 3,17] p=0,0008	1,31 [1,12; 1,54] p=0,0009	16,80% [7,30%; 26,40%] p=0,0006	1,11 [0,85; 1,46] p=0,4292
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ANDROMEDA	39/193 (20,2%)	NA [NA; NA]	19/188 (10,1%)	NA [NA; NA]	2,37 [1,29; 4,33] p=0,0048	2,03 [1,22; 3,36] p=0,0061	10,30% [3,30%; 17,20%] p=0,0040	1,42 [0,79; 2,54] p=0,2387
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	38/193 (19,7%)	NA [NA; NA]	16/188 (8,5%)	NA [NA; NA]	2,66 [1,42; 4,97] p=0,0017	2,32 [1,33; 4,03] p=0,0028	11,10% [4,30%; 18,00%] p=0,0015	1,49 [0,80; 2,79] p=0,2116
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	1,86 [0,17; 20,53] p=0,6038	1,86 [0,17; 20,17] p=0,6095	0,50% [-1,30%; 2,30%] p=0,6022	1,79 [0,16; 19,88] p=0,6334

UE von besonderem Interesse - *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
ANDROMEDA	3/193 (1,6%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	2,78 [0,29; 26,73] p=0,3500	2,78 [0,29; 26,41] p=0,3732	1,00% [-1,10%; 3,00%] p=0,3470	2,83 [0,29; 27,34] p=0,3677

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 136 Ereignisse (70,5 %) und im Kontrollarm 101 Ereignisse (53,7 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,07 [1,36; 3,17]; p=0,0008), das Relative Risiko (RR=1,31 [1,12; 1,54]; p=0,0009) und die Risikodifferenz (RD=16,80 % [7,30 %; 26,40 %]; p=0,0006) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,58 Monate im Behandlungsarm und 4,47 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,11 [0,85; 1,46]; p=0,4292).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 39 Ereignisse (20,2 %) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (10,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,37 [1,29; 4,33]; p=0,0048), das Relative Risiko (RR=2,03 [1,22; 3,36]; p=0,0061) und die Risikodifferenz (RD=10,30 % [3,30 %; 17,20 %]; p=0,0040) 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=1,42 [0,79; 2,54]; p=0,2387).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 38 Ereignisse (19,7 %) und im Kontrollarm 16 Ereignisse (8,5 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,66 [1,42; 4,97]; p=0,0017), das Relative Risiko (RR=2,32 [1,33; 4,03]; p=0,0028) und die Risikodifferenz (RD=11,10 % [4,30 %; 18,00 %]; p=0,0015) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,49 [0,80; 2,79]; p=0,2116).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,79 [0,16; 19,88]; p=0,6334).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (1,6 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,83 [0,29; 27,34]; p=0,3677).

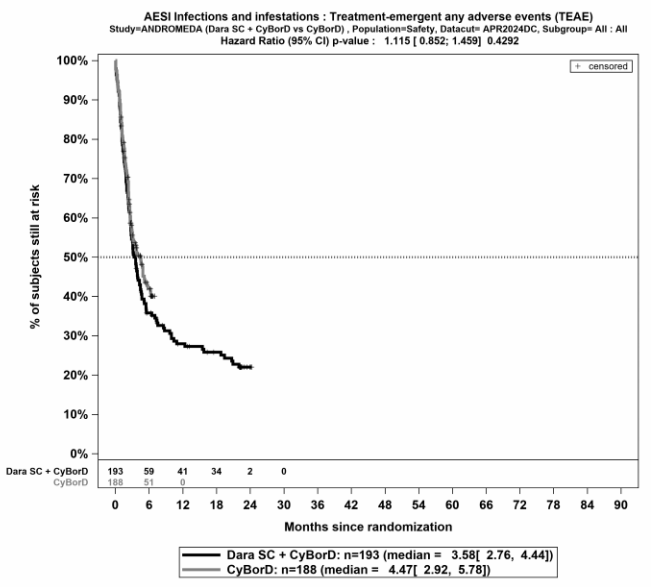


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

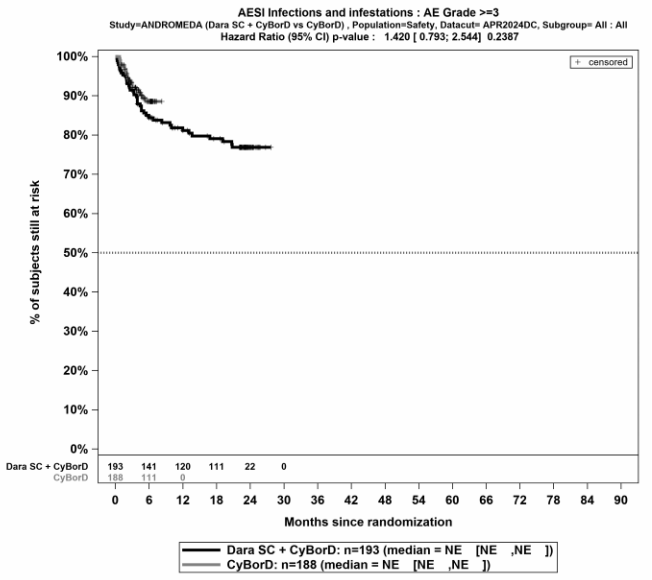


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

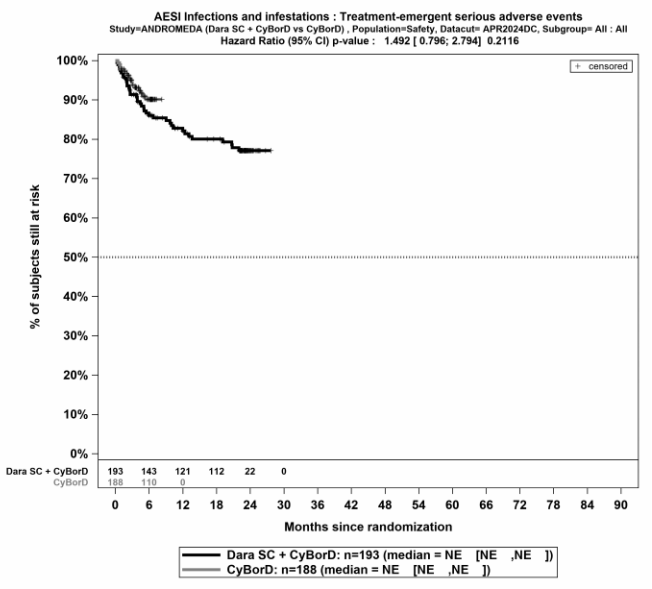


Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

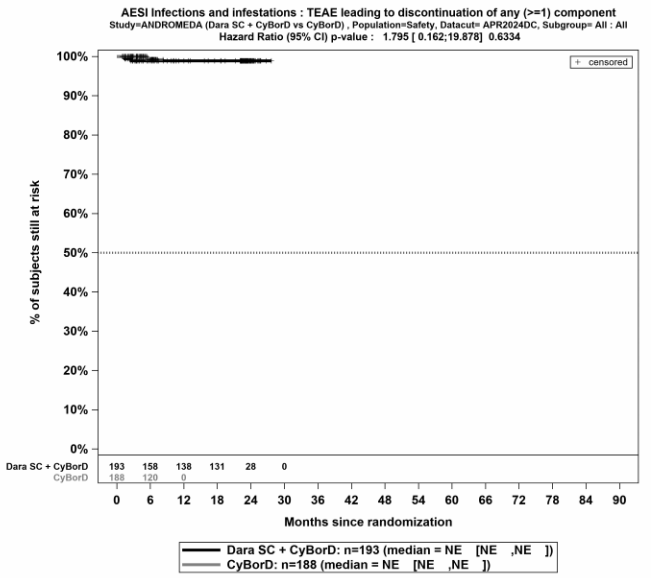


Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

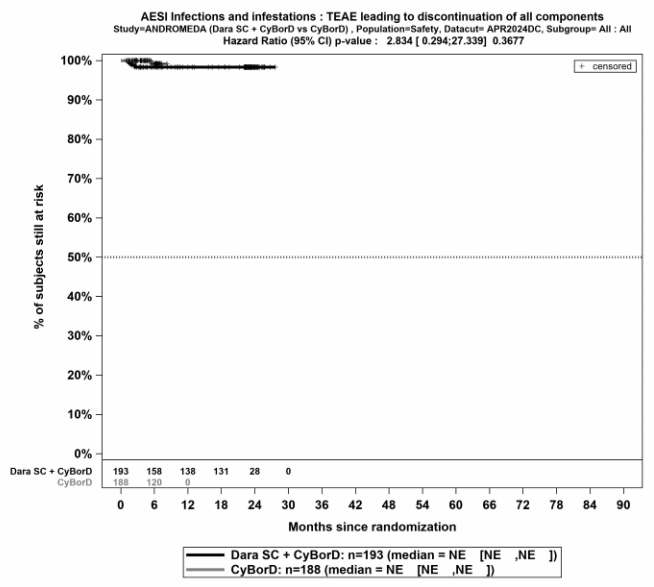


Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

PT Reaktivierung eines Herpes zoster

Tabelle 4-105: Ergebnisse für die Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – PT Reaktivierung eines Herpes zoster* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - *PT Reaktivierung eines Herpes zoster*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	13/193 (6,7%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,47; 2,42] p=0,8717	1,06 [0,50; 2,28] p=0,8719	0,40% [-4,50%; 5,40%] p=0,8714	0,71 [0,30; 1,68] p=0,4305
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,00% [-2,40%; 0,40%] p=0,1739	NA [NA; NA] p=0,9977
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,50%; 0,50%] p=0,3424	NA [NA; NA] p=0,9984
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse - *PT Reaktivierung eines Herpes zoster*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an. Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)								

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Reaktivierung eines Herpes zoster* im Behandlungsarm 13 Ereignisse (6,7 %) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (6,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,71 [0,30; 1,68]; p=0,4305).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Reaktivierung eines Herpes zoster* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,1 %). Für 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 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Reaktivierung eines Herpes zoster* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Für 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 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT Reaktivierung eines Herpes zoster* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für 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 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT Reaktivierung eines Herpes zoster* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für 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.

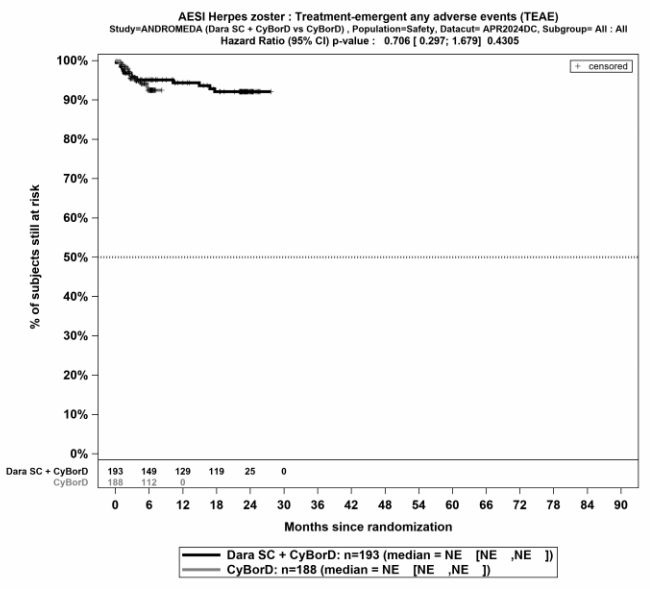


Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Reaktivierung eines Herpes zoster*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

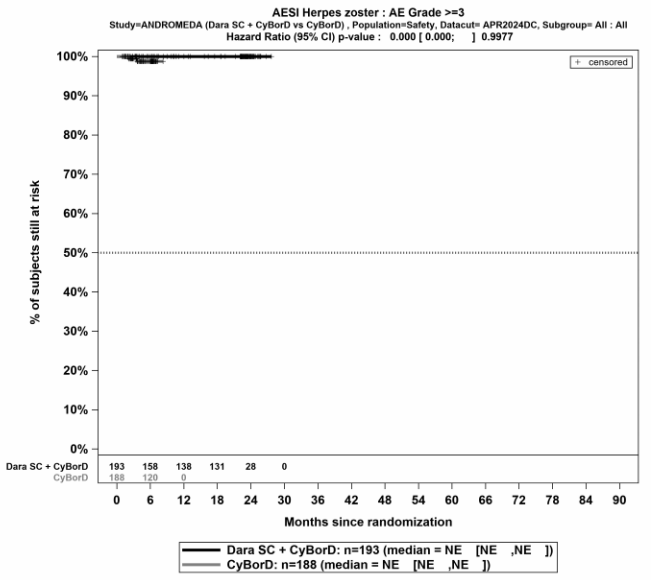


Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Reaktivierung eines Herpes zoster*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

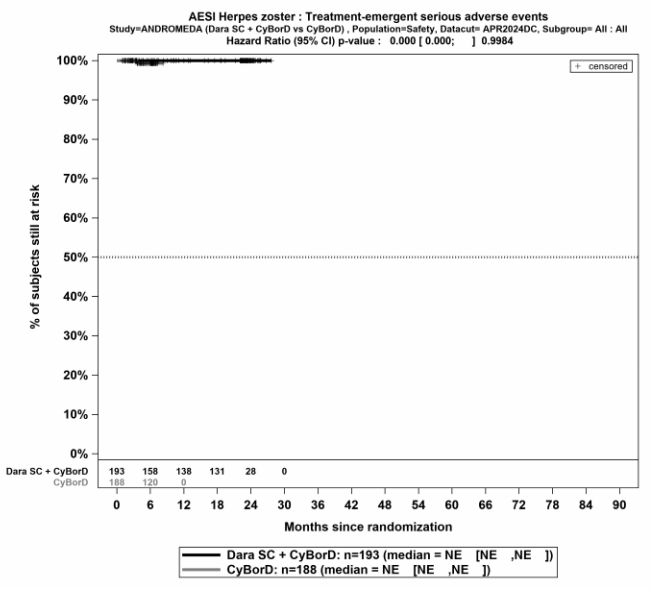


Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Reaktivierung eines Herpes zoster*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

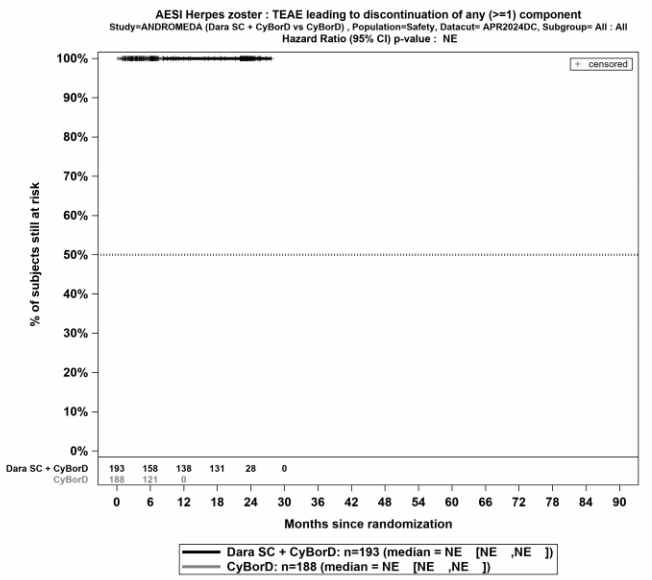


Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

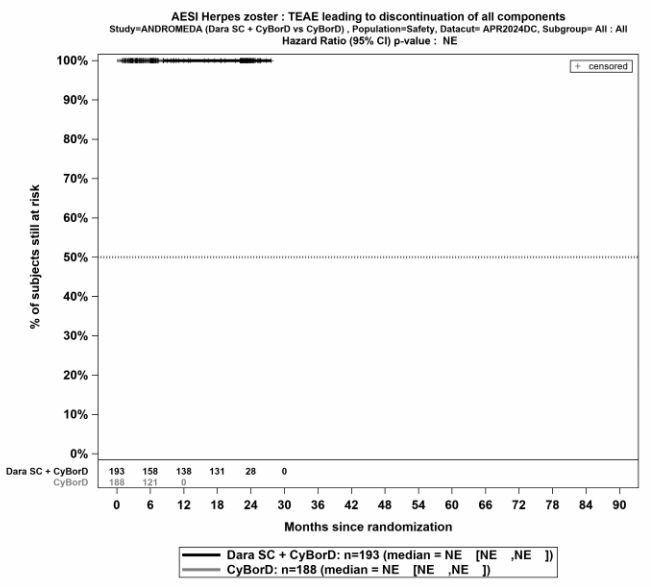


Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger

Tabelle 4-106: Ergebnisse für die Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - *PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	26/193 (13,5%)	NA [NA; NA]	16/188 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,87; 3,25] p=0,1172	1,59 [0,89; 2,87] p=0,1206	5,10% [-1,20%; 11,30%] p=0,1148	1,18 [0,61; 2,27] p=0,6303
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ANDROMEDA	3/193 (1,6%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,25; 9,74] p=0,6425	1,55 [0,23; 10,29] p=0,6492	0,50% [-1,70%; 2,80%] p=0,6375	1,50 [0,25; 9,01] p=0,6592
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,06; 18,59] p=0,9712	1,06 [0,06; 20,37] p=0,9712	0,00% [-1,40%; 1,40%] p=0,9703	1,14 [0,07; 18,31] p=0,9252
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse - *PT-Aggre-gation Infektionen durch opportunis-tische Erreger*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
a: Analyse-Population: Safety-Population.								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.								
c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.								
Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.								
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)								

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* im Behandlungsarm 26 Ereignisse (13,5 %) und im Kontrollarm 16 Ereignisse (8,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,18 [0,61; 2,27]; p=0,6303).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (1,6 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,50 [0,25; 9,01]; p=0,6592).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,5 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,07; 18,31]; p=0,9252).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des *Endpunktes UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für 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 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des *Endpunktes UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für 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.

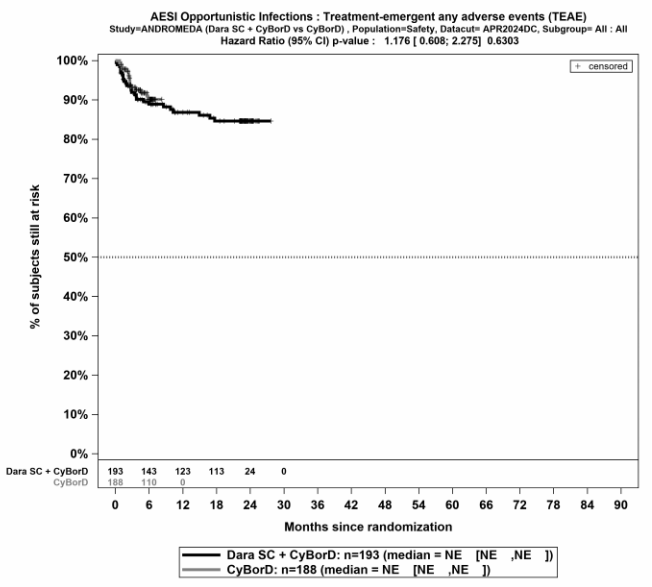


Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

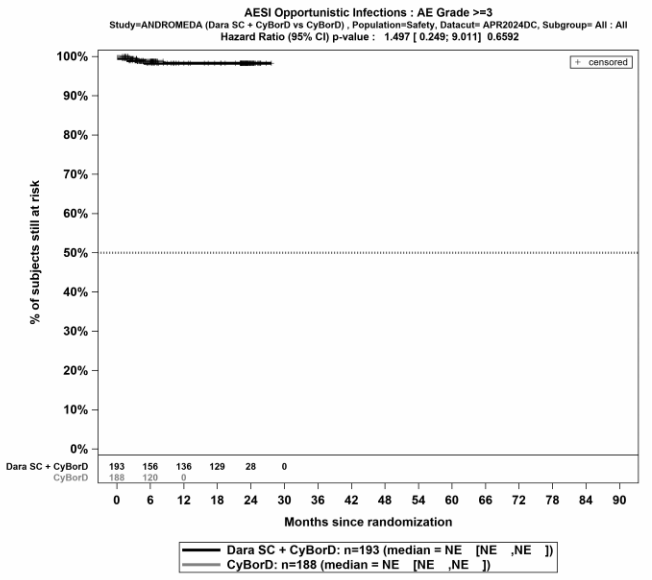


Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

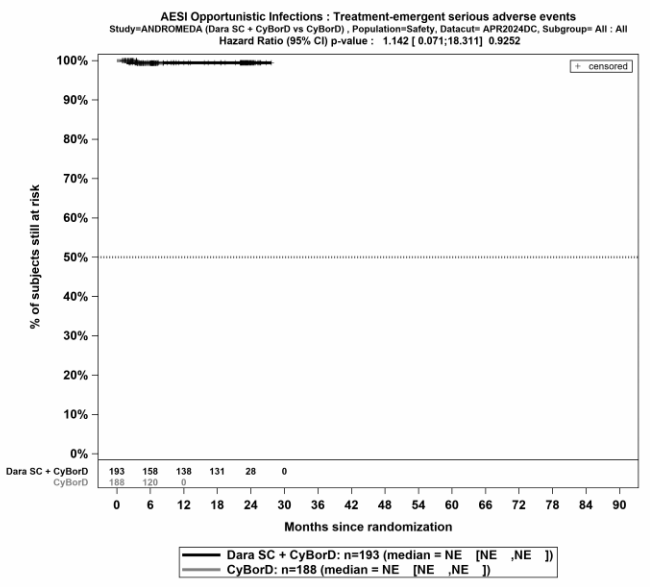


Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

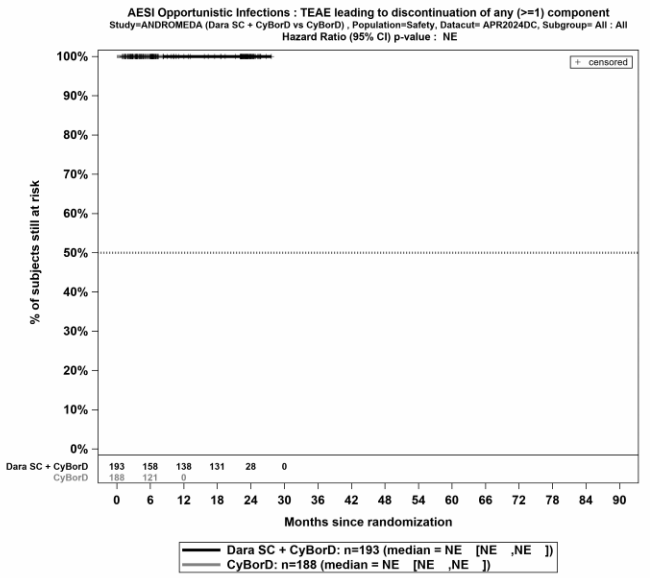


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

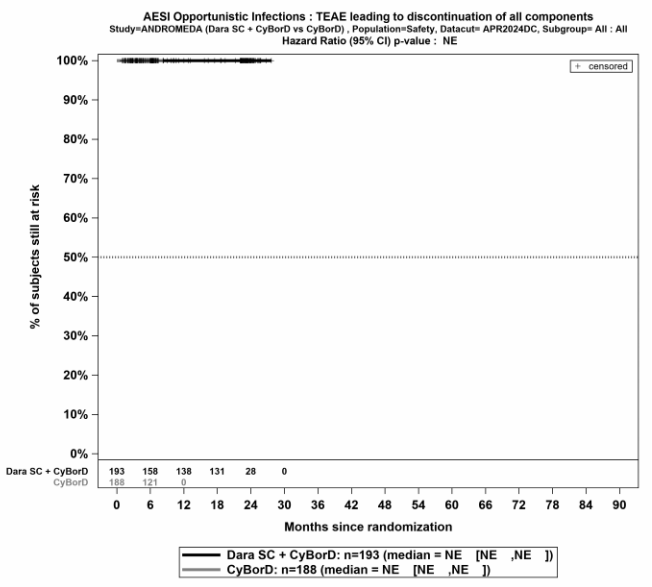


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

HLT Periphere Neuropathie NEC

Tabelle 4-107: Ergebnisse für die Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - *HLT Periphere Neuropathie NEC*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	69/193 (35,8%)	NA [NA; NA]	40/188 (21,3%)	NA [NA; NA]	2,02 [1,28; 3,19] p=0,0025	1,65 [1,19; 2,30] p=0,0029	14,10% [5,10%; 23,00%] p=0,0021	1,40 [0,93; 2,09] p=0,1039
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2)								
ANDROMEDA	28/193 (14,5%)	NA [NA; NA]	20/188 (10,6%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,76; 2,61] p=0,2761	1,34 [0,79; 2,25] p=0,2763	3,70% [-2,90%; 10,30%] p=0,2763	0,98 [0,54; 1,78] p=0,9427
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ANDROMEDA	6/193 (3,1%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,33; 3,61] p=0,8869	1,09 [0,35; 3,39] p=0,8869	0,20% [-3,10%; 3,60%] p=0,8881	0,93 [0,28; 3,05] p=0,8983
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3189	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	3/193 (1,6%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	2,82 [0,30; 26,67] p=0,3439	2,82 [0,30; 26,58] p=0,3652	1,00% [-1,00%; 3,00%] p=0,3398	2,65 [0,28; 25,52] p=0,3993

UE von besonderem Interesse - *HLT Periphere Neuropathie NEC*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; NEC: Nicht an anderer Stelle klassifiziert (Not Elsewhere Classified); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC* im Behandlungsarm 69 Ereignisse (35,8 %) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (21,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,02 [1,28; 3,19]; p=0,0025), das Relative Risiko (RR=1,65 [1,19; 2,30]; p=0,0029) und die Risikodifferenz (RD=14,10 % [5,10 %; 23,00 %]; p=0,0021) 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=1,40 [0,93; 2,09]; p=0,1039).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC* im Behandlungsarm 28 Ereignisse (14,5 %) und im Kontrollarm 20 Ereignisse (10,6 %). 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=0,98 [0,54; 1,78]; p=0,9427).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (3,1 %) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (2,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,28; 3,05]; p=0,8983).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,5 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für 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 Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (1,6 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,65 [0,28; 25,52]; p=0,3993).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für 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.

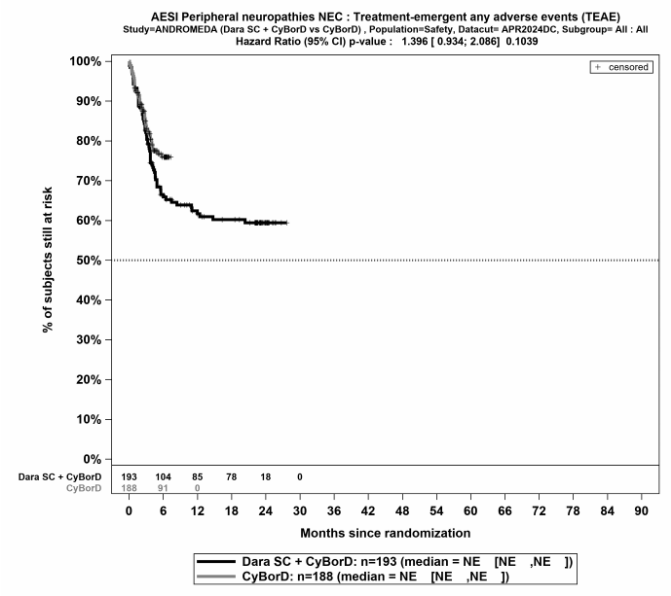


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

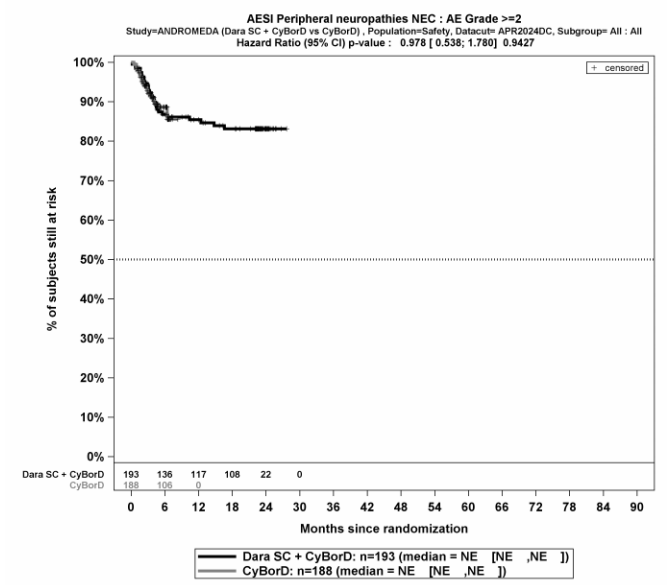


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

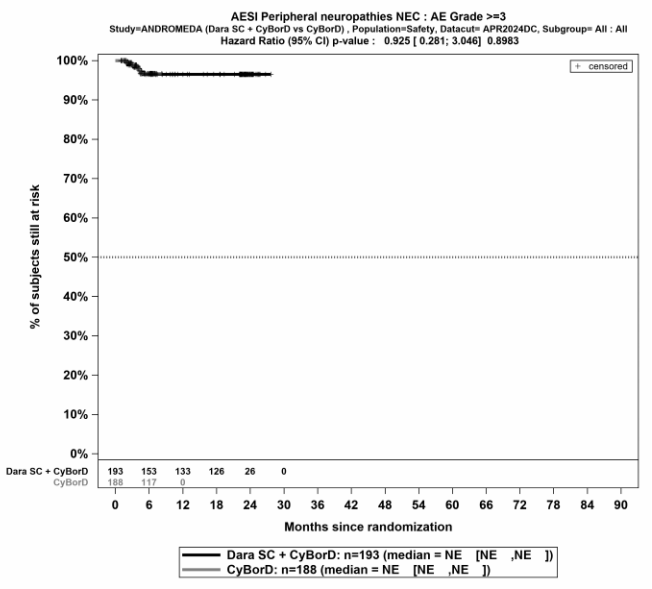


Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

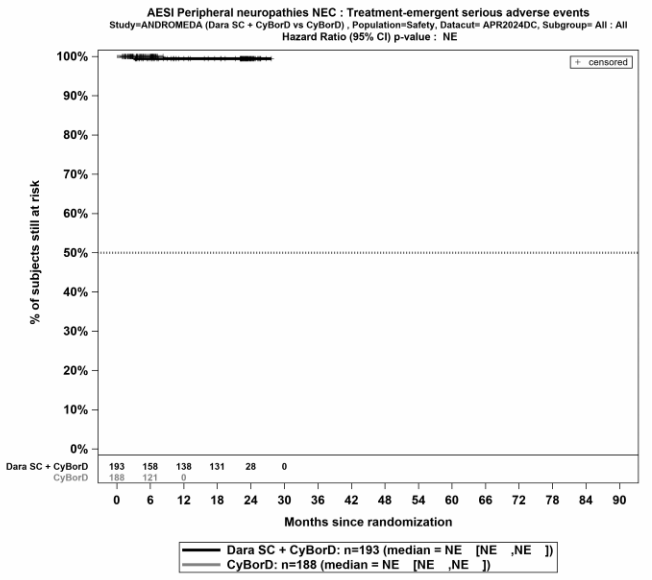


Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

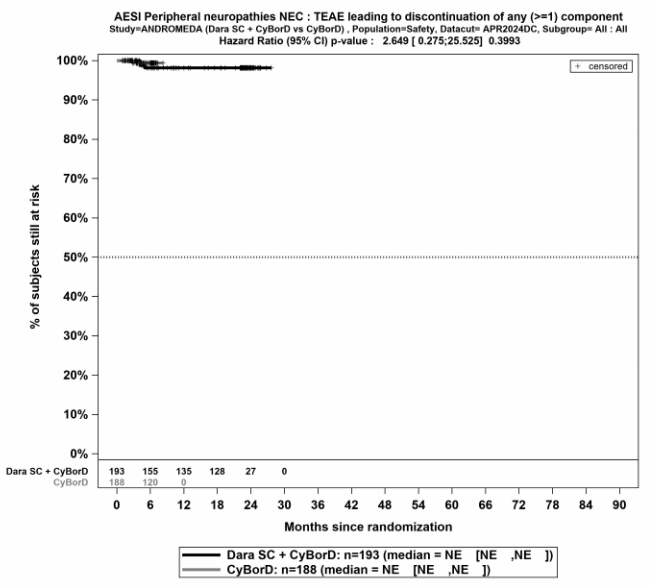


Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

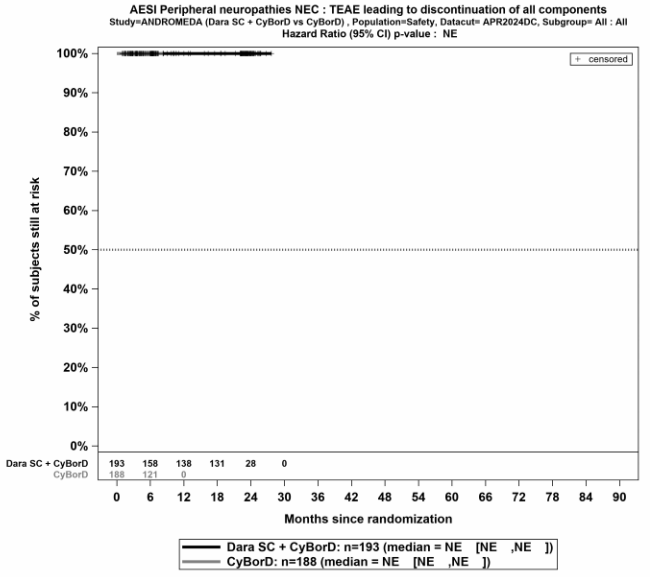


Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

SOC Herzerkrankungen

Tabelle 4-108: Ergebnisse für die *Verträglichkeit –UE von besonderem Interesse – SOC Herzerkrankungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - *SOC Herzerkrankungen*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	72/193 (37,3%)	NA [NA; NA]	41/188 (21,8%)	NA [NA; NA]	2,30 [1,43; 3,71] p=0,0006	1,72 [1,25; 2,36] p=0,0008	15,60% [6,90%; 24,20%] p=0,0004	1,48 [0,99; 2,20] p=0,0560
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ANDROMEDA	34/193 (17,6%)	NA [NA; NA]	24/188 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,84; 2,75] p=0,1655	1,39 [0,87; 2,24] p=0,1688	4,90% [-2,00%; 11,80%] p=0,1611	1,15 [0,67; 1,98] p=0,6086
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	34/193 (17,6%)	NA [NA; NA]	25/188 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,81; 2,60] p=0,2189	1,34 [0,84; 2,13] p=0,2229	4,40% [-2,50%; 11,30%] p=0,2149	1,12 [0,66; 1,91] p=0,6821
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	3/193 (1,6%)	NA [NA; NA]	3/188 (1,6%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,19; 4,53] p=0,9175	0,92 [0,19; 4,49] p=0,9178	-0,10% [-2,70%; 2,40%] p=0,9184	0,92 [0,19; 4,60] p=0,9236
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
ANDROMEDA	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,14; 7,62] p=0,9738	1,03 [0,15; 7,28] p=0,9736	0,00% [-2,00%; 2,10%] p=0,9735	0,50 [0,05; 5,56] p=0,5759

UE von besonderem Interesse - *SOC Herzerkrankungen*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysedokument 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Herzerkrankungen* im Behandlungsarm 72 Ereignisse (37,3 %) und im Kontrollarm 41 Ereignisse (21,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,30 [1,43; 3,71]; p=0,0006), das Relative Risiko (RR=1,72 [1,25; 2,36]; p=0,0008) und die Risikodifferenz (RD=15,60 % [6,90 %; 24,20 %]; p=0,0004) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,48 [0,99; 2,20]; p=0,0560).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – SOC Herzerkrankungen* im Behandlungsarm 34 Ereignisse (17,6 %) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (12,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,15 [0,67; 1,98]; p=0,6086).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Herzerkrankungen* im Behandlungsarm 34 Ereignisse (17,6 %) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (13,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,12 [0,66; 1,91]; p=0,6821).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – SOC Herzerkrankungen* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (1,6 %) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (1,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,92 [0,19; 4,60]; p=0,9236).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – SOC Herzerkrankungen* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,0 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,50 [0,05; 5,56]; p=0,5759).

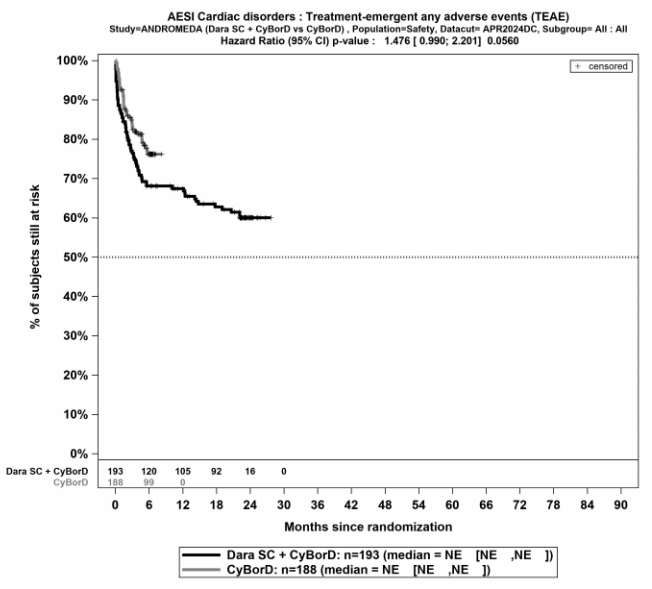


Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Herzerkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

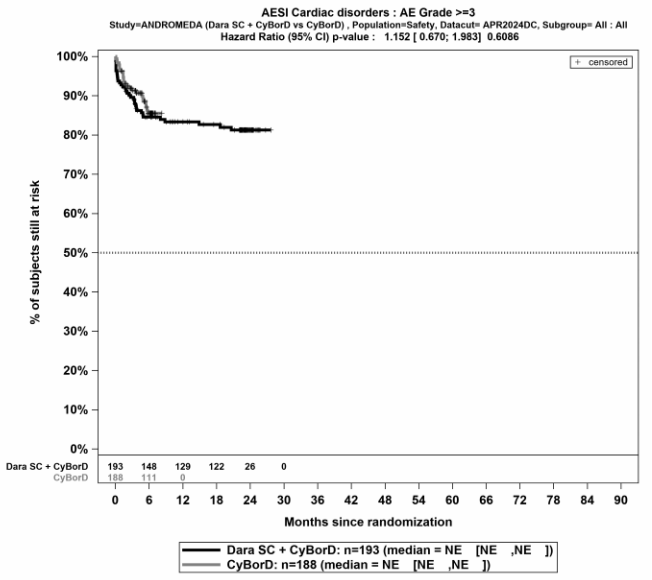


Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – SOC Herzerkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

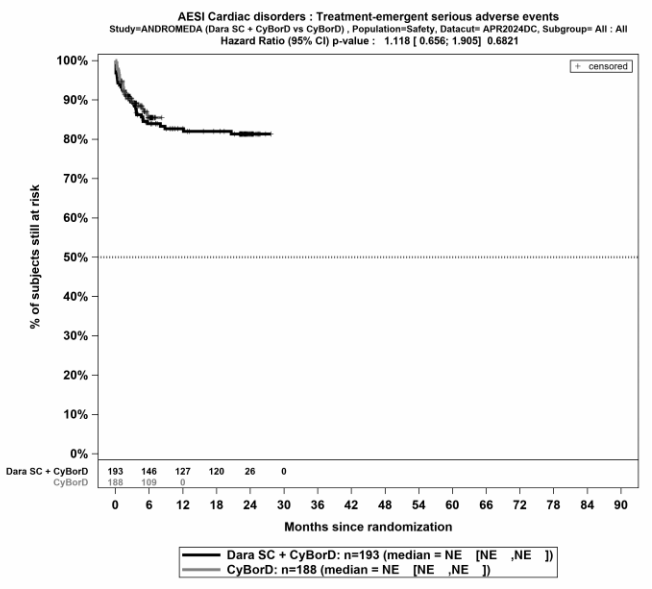


Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Herzerkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

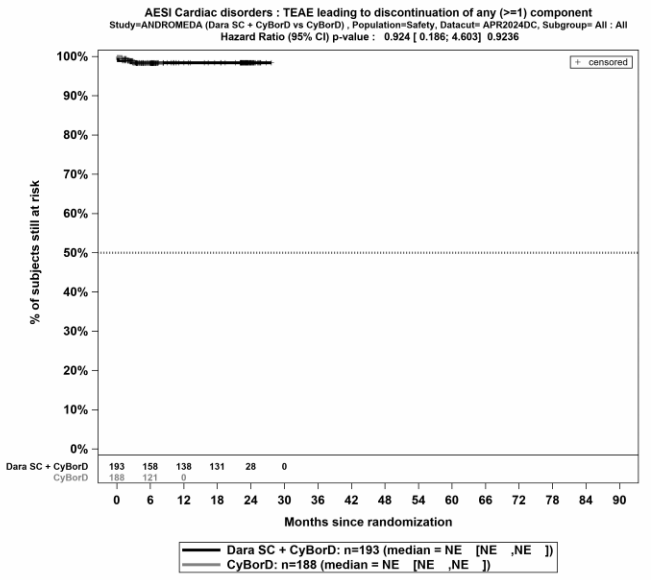


Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

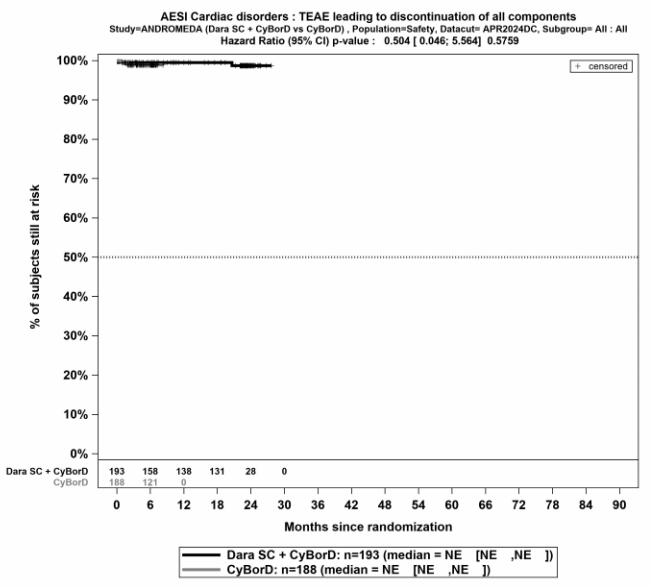


Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Tabelle 4-109: Ergebnisse für die Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - *SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	46/193 (23,8%)	NA [NA; NA]	34/188 (18,1%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,87; 2,38] p=0,1523	1,34 [0,90; 1,99] p=0,1552	6,00% [-2,10%; 14,10%] p=0,1489	0,95 [0,59; 1,52] p=0,8228
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ANDROMEDA	13/193 (6,7%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [7,10; NA]	1,07 [0,47; 2,44] p=0,8696	1,07 [0,50; 2,27] p=0,8690	0,40% [-4,50%; 5,30%] p=0,8685	0,76 [0,33; 1,77] p=0,5287
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	8/193 (4,1%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,52; 5,19] p=0,4061	1,59 [0,53; 4,79] p=0,4075	1,50% [-2,00%; 5,10%] p=0,3990	1,33 [0,42; 4,20] p=0,6253
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-2,50%; 0,40%] p=0,1559	NA [NA; NA] p=0,9977
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse - *SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege* im Behandlungsarm 46 Ereignisse (23,8 %) und im Kontrollarm 34 Ereignisse (18,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,95 [0,59; 1,52]; p=0,8228).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege* im Behandlungsarm 13 Ereignisse (6,7 %) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (6,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,76 [0,33; 1,77]; p=0,5287).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (4,1 %) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (2,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,33 [0,42; 4,20]; p=0,6253).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,1 %). Für 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 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für 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.

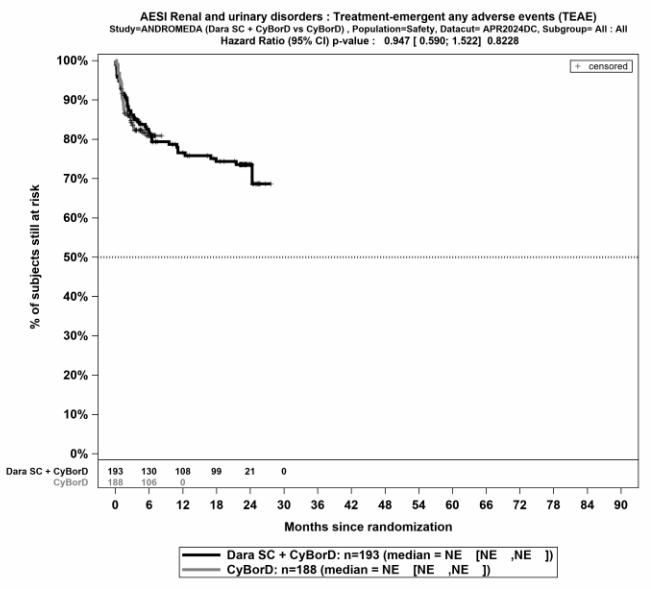


Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

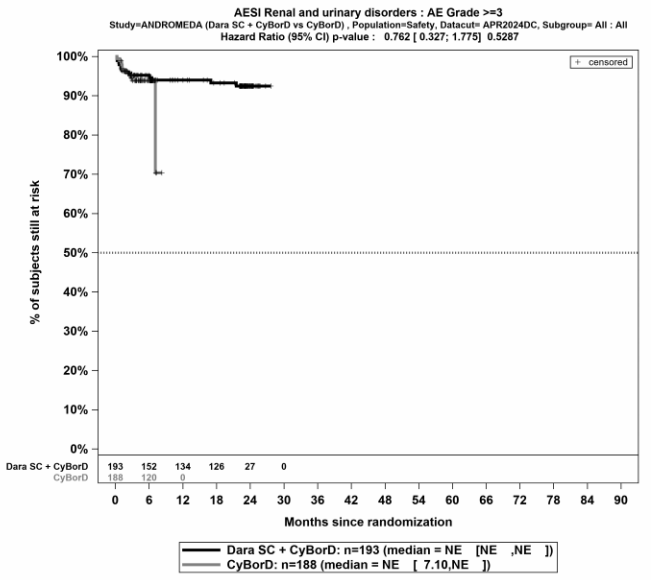


Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

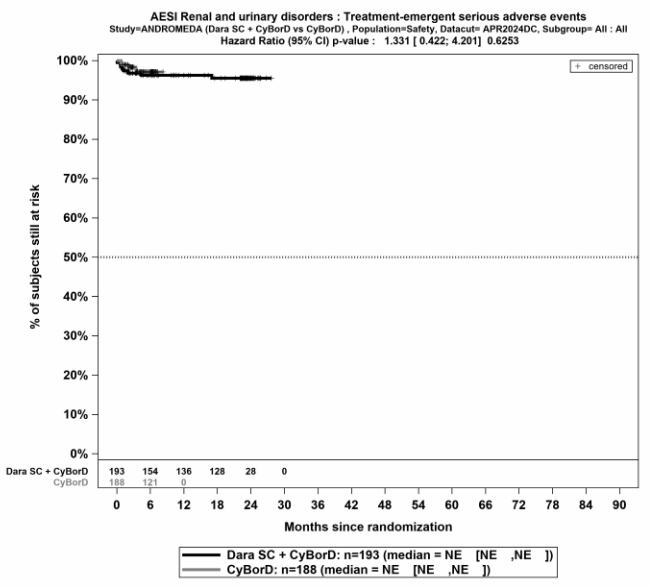


Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

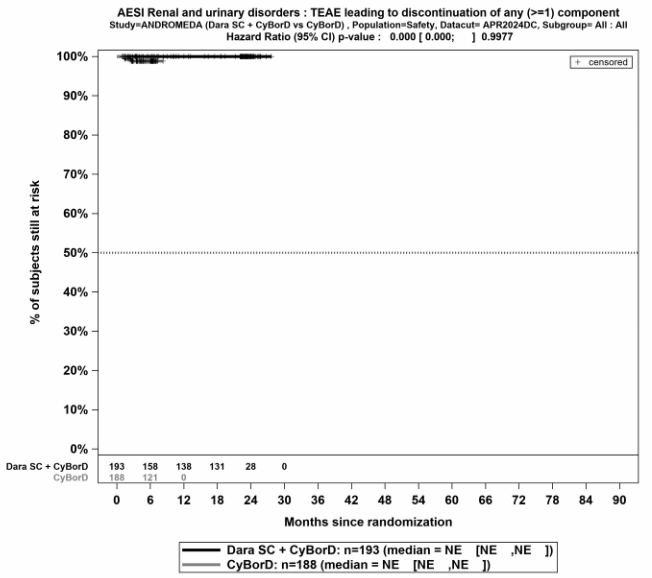


Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

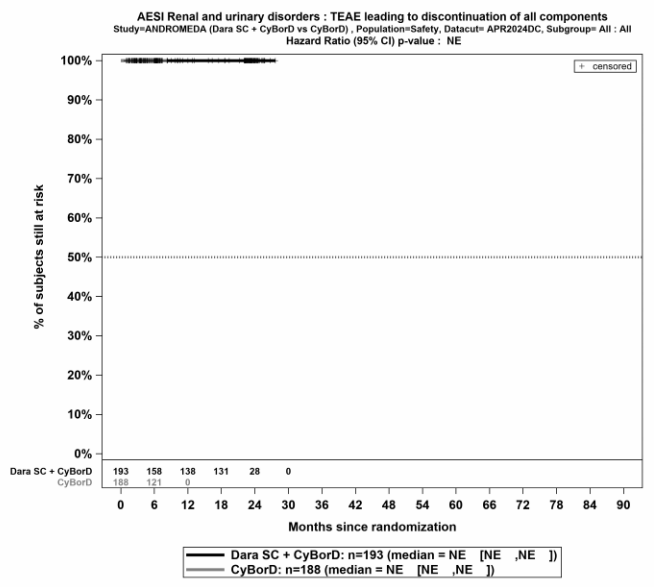


Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

SOC Leber- und Gallenerkrankungen

Tabelle 4-110: Ergebnisse für die Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – SOC Leber- und Gallenerkrankungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - *SOC Leber- und Gallenerkrankungen*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	15/188 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,35; 1,67] p=0,4925	0,78 [0,38; 1,60] p=0,4911	-1,80% [-7,00%; 3,40%] p=0,4936	0,57 [0,25; 1,30] p=0,1831
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ANDROMEDA	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,06; 11,59] p=0,8864	0,83 [0,07; 10,20] p=0,8866	-0,10% [-1,60%; 1,40%] p=0,8928	NA [NA; NA] p=0,9975
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,00% [-0,40%; 2,50%] p=0,1566	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse - *SOC Leber- und Gallenerkrankungen*	**D-VCd**		**VCd**		**D-VCd vs. VCd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
a: Analyse-Population: Safety-Population.								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.								
c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.								
Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; n:Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.								
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)								

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Leber- und Gallenerkrankungen* im Behandlungsarm 12 Ereignisse (6,2 %) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (8,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,57 [0,25; 1,30]; p=0,1831).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – SOC Leber- und Gallenerkrankungen* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,5 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=NA [NA; NA]; p=0,9975).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Leber- und Gallenerkrankungen* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,0 %) 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 im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – SOC Leber- und Gallenerkrankungen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für 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 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – SOC Leber- und Gallenerkrankungen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für 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.

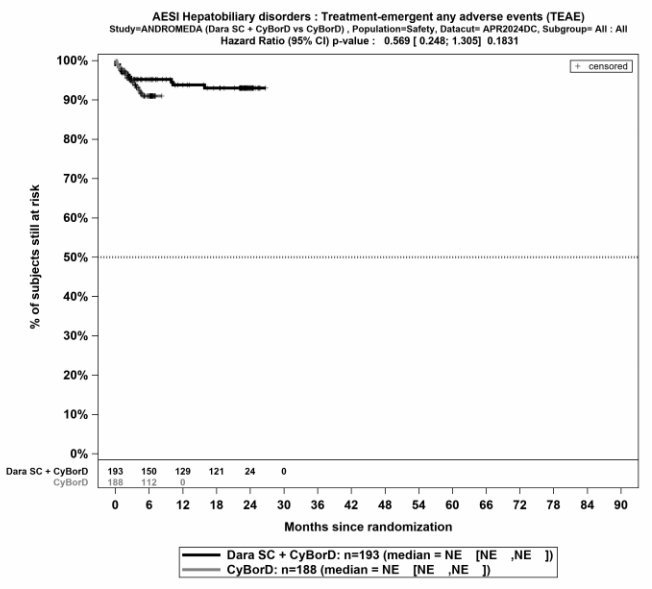


Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Leber- und Gallenerkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

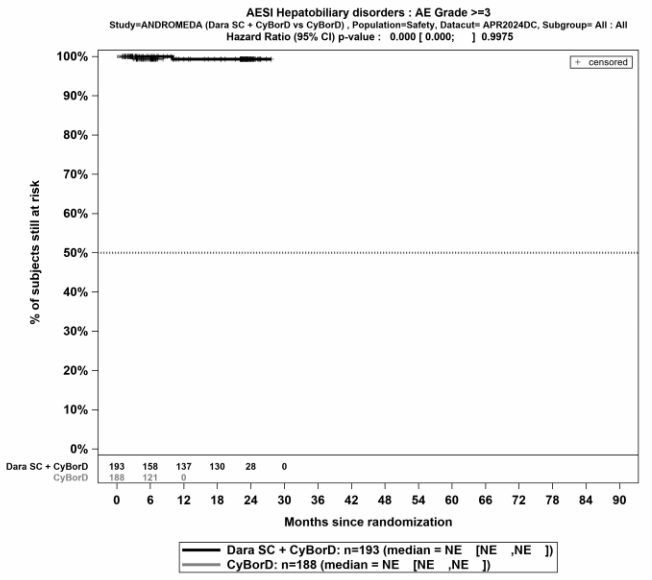


Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – SOC Leber- und Gallenerkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

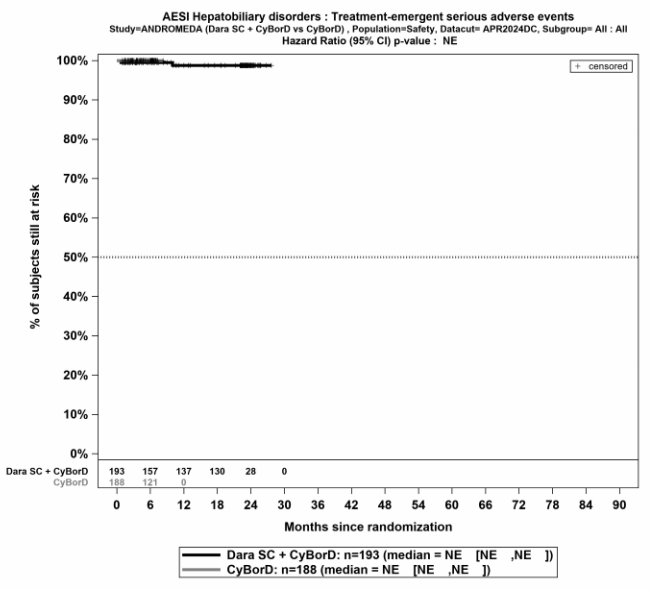


Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Leber- und Gallenerkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

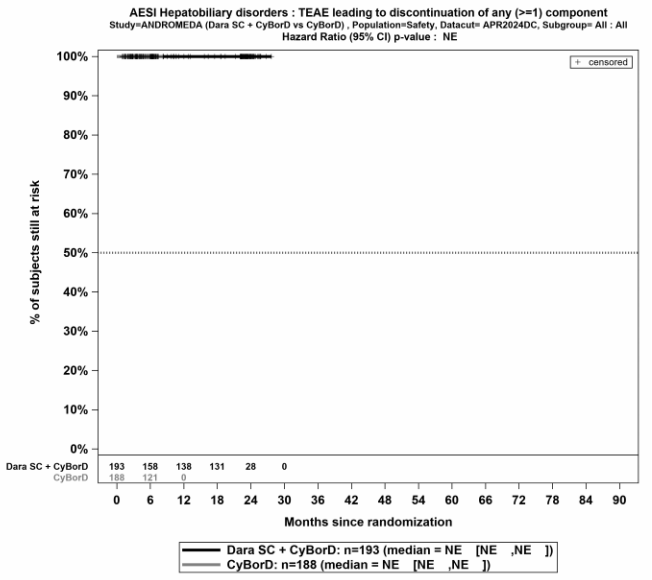


Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Leber- und Gallenerkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

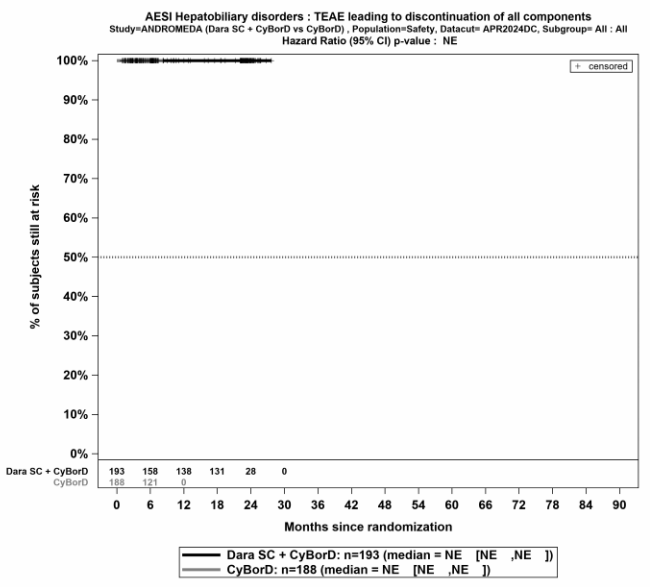


Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SOC Leber- und Gallenerkrankungen*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

Sekundärmalignome

Tabelle 4-111: Ergebnisse für die Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - *Sekundärmalignome*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	14/193 (7,3%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,92 [0,77; 4,78] p=0,1490	1,88 [0,79; 4,50] p=0,1568	3,40% [-1,20%; 8,10%] p=0,1502	1,81 [0,73; 4,49] p=0,2002

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome* im Behandlungsarm 14 Ereignisse (7,3 %) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (3,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,81 [0,73; 4,49]; p=0,2002).

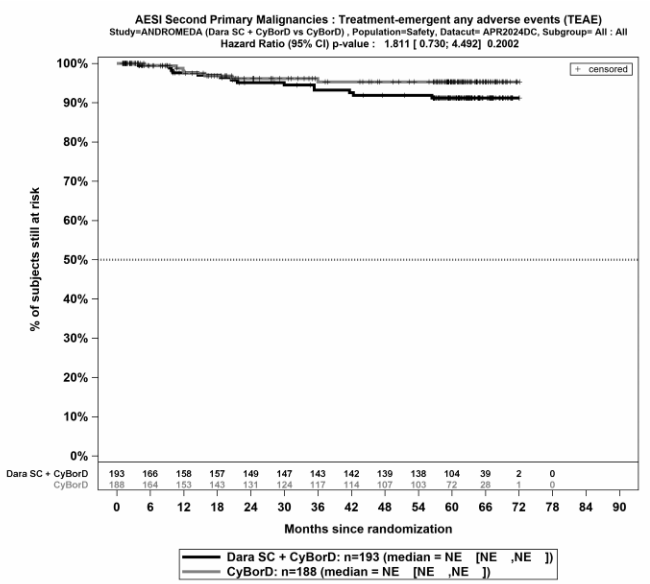


Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

Übrige UE von besonderem Interesse

Bei der Studie ANDROMEDA werden für die folgenden *UE von besonderem Interesse* keine Ereignisse festgestellt:

- COVID-19
- PT Reaktivierung einer Hepatitis B

Daher erfolgt keine tabellarische Darstellung für diese *UE von besonderem Interesse*.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- 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

[16] unbesetzt

Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

4.3.1.3.2.1 Übersicht über die Subgruppen

Für die Studie ANDROMEDA werden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Es werden die in der Tabelle 4-6 in Abschnitt 4.2.5.5.1 aufgeführten Effektmodifikatoren herangezogen. Es ergibt sich die in der Tabelle 4-112 dargestellte Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.

Die verwendete Methodik der Subgruppenanalysen ist in dem Abschnitt 4.2.5.5.3 detailliert beschrieben. Die Subgruppenanalysen werden für alle Endpunkte für den 2. Datenschnitt dargestellt.

Tabelle 4-112 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
Mortalität														
Gesamtüberleben														
ANDROMEDA	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Morbidität														
MOD-PFS														
ANDROMEDA	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur schweren Organschädigung														
ANDROMEDA	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression														
ANDROMEDA	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (HemPFS)														
ANDROMEDA	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zum Erreichen des CHR														
ANDROMEDA	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Erreichen des Organansprechens														
ANDROMEDA	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Erreichen der Organprogression														
ANDROMEDA	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
EQ-5D VAS														
ANDROMEDA	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen														
ANDROMEDA	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
EORTC QLQ Einzelitems														
ANDROMEDA	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Gesundheitsbezogene Lebensqualität														
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen														
ANDROMEDA	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
SF-36v2 Summenskalen MCS und PCS														
ANDROMEDA	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Verträglichkeit														
Jegliche UE (Gesamtrate, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse)														
ANDROMEDA	●	●	●	●	● [g]	● [g]	●	●	● [g]	● [g]	● [g]	● [g]	● [g]	● [g]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Gesamtrate, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse)														
ANDROMEDA	●	●	●	●	● [g]	● [g]	●	●	● [g]	● [g]	● [g]	● [g]	● [g]	● [g]

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
Schwerwiegende UE (Gesamtrate, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse)														
ANDROMEDA	●	●	●	●	● [g]	● [g]	●	●	● [g]	● [g]	● [g]	● [g]	● [g]	● [g]
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) (Gesamtrate, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse)														
ANDROMEDA	●	●	●	●	● [g]	● [g]	●	●	● [g]	● [g]	● [g]	● [g]	● [g]	● [g]
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) (Gesamtrate, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse)														
ANDROMEDA	●	●	●	●	● [g]	● [g]	●	●	● [g]	● [g]	● [g]	● [g]	● [g]	● [g]

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

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

b: Die Feststellung der kardialen Beteiligung erfolgt nach Mayo.

c: Stadium I: Proteinurie ≤5 g/24 h und eGFR ≥50 ml/min pro 1,73 m^2, Stadium II: entweder Proteinurie >5 g/24 h oder eGFR <50 ml/min pro 1,73 m^2, Stadium III: Proteinurie >5 g/24 h und eGFR <50 ml/min pro 1,73 m^2

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

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

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

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)

g: Diese Subgruppen sind gemäß dem Statistischen Analyseplan (101) präspezifiziert, jedoch nicht für diesen Endpunkt. Die Subgruppenanalysen werden jedoch ebenfalls durchgeführt und sind in den Johnson & Johnson Zusatzanalysen zu der Studie ANDROMEDA aufgeführt (79).

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete hematologic Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; del: Deletion; dFLC: Differenz zwischen den iFLC und den uFLC (difference between involved and uninvolved Free Light Chain); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; FISH: Fluoreszenz in situ Hybridisierung; g: Gramm; h: Stunde; HemPFS: Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (Hematologic Progression Free Survival); iFLC: beteiligte freie Leichtketten (involved Free Light Chain); kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; MCS: Summenskala Psychische Gesundheit (Mental Component Summary); mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival); PCS: Summenskala Körperliche Gesundheit (Physical Component Summary); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SF-36v2: 36 Item Short Form Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); t: Translokation; UE: Unerwünschtes Ereignis; uFLC: unbeteiligte freie Leichtketten (uninvolved Free Light Chain); ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).; vs: Versus.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-113 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

4.3.1.3.2.2 Interaktionsterme zu den Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Interaktionstests sind für die Studie ANDROMEDA zu den folgenden Endpunkten dargestellt:

- Mortalität
  - *Gesamtüberleben*
- Morbidität
  - *MOD-PFS*
  - *Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (HemPFS)*
  - *Zeit bis zum Erreichen des CHR*
  - *Erreichen des Organansprechens: Zeit bis zum kardialen, renalen, hepatischen Ansprechen*
  - *Erreichen der Organprogression: Zeit bis zur kardialen, renalen, hepatischen Progression*
  - *EQ-5D VAS Gesundheitszustand*
  - *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen*
  - *EORTC QLQ Einzelitems*
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen*
  - *SF-36v2 Summenskalen MCS und PCS*
- Verträglichkeit
  - *Unerwünschte Ereignisse*

Für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* werden Interaktionstests für den jeweiligen Schweregrad für die Gesamtrate der *Unerwünschten Ereignisse*, für die *signifikanten SOC* und *signifikante* PT sowie für die *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse* aufgeführt.

Im Anschluss werden für alle Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests <0,05) und bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind, die detaillierten Ergebnisse berichtet. In Anhang 4-I werden zusätzlich zu den in diesem Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentierten Subgruppen alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p-Interaktionswert präsentiert, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Tabelle 4-113: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit für die Studie ANDROMEDA und die genannten Effektmodifikatoren

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
Mortalität														
Gesamtüberleben [h, j, k]														
ANDROMEDA	0,6271	0,7583	0,0749	0,1350	0,7336	0,7281	0,3805	0,2334	0,6933	0,4206	**0,0221**	0,6077	0,2262	0,1050
Morbidität														
MOD-PFS [h, j, k]														
ANDROMEDA	0,8284	0,7077	0,1060	0,2879	0,5954	0,6549	0,9943	0,3278	0,7771	0,1597	**0,0386**	0,5231	0,1938	0,8502
Zeit bis zur schweren Organschädigung [h, j, k]														
ANDROMEDA	0,3977	0,9924	1,0000	0,8699	1,0000	0,9995	0,9537	0,9912	1,0000	0,5452	0,9997	0,9997	0,9922	0,9932

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression [h, j, k]														
ANDROMEDA	0,4422	0,9710	0,1773	0,5811	0,2627	0,9355	0,6614	**0,0104**	0,6719	0,1428	0,9757	0,3958	0,5460	0,1435
Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (HemPFS) [h, j, k]														
ANDROMEDA	0,6789	0,7837	0,0922	0,2946	0,7787	0,8538	0,8339	0,2438	0,5335	0,1685	0,0608	0,3663	0,1620	0,8222
Erreichen des CHR [h, j, k]														
ANDROMEDA	**0,0022**	0,6034	0,1955	0,0927	0,0760	0,9111	0,5433	0,3065	0,3656	0,5501	0,9855	0,1778	0,8133	0,1785
Erreichen des kardialen Ansprechens [h, j, k]														
ANDROMEDA	0,3528	0,2834	0,2537	0,0930	0,8315	0,3855	0,4425	0,9754	0,8826	0,6489	0,9798	0,5088	0,8040	0,9955
Erreichen des renalen Ansprechens [h, j, k]														
ANDROMEDA	0,1958	0,6966	0,2852	0,9385	0,3699	0,4245	0,4999	0,1837	0,1048	0,1994	0,9991	0,4376	0,3081	0,1583
Erreichen des hepatischen Ansprechens [h, j, k]														
ANDROMEDA	0,8091	0,9465	0,9998	0,3225	0,9865	NA	0,0920	0,2348	0,9966	NA	NA	0,9973	0,6328	0,9461

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
Erreichen der kardialen Progression [h, j, k]														
ANDROMEDA	0,1520	0,6738	0,3801	0,1018	0,8371	0,5607	0,8470	0,9821	0,7154	0,1630	0,9840	0,3906	0,8172	0,5944
Erreichen der renalen Progression [h, j, k]														
ANDROMEDA	0,2997	**0,0194**	0,5118	0,6024	**0,0288**	**0,0431**	0,9025	0,6711	**0,0128**	0,9137	0,6054	0,4216	0,0966	0,5215
Erreichen der hepatischen Progression [h, j, k]														
ANDROMEDA	0,7118	0,9217	0,5381	0,9086	0,8598	0,7380	0,0681	0,2552	0,9952	0,9951	NA	0,3630	0,9945	0,4167
EQ-5D VAS [h, j, k]														
EQ-5D VAS Verschlechterung Schwellenwert ≥15 Punkte														
ANDROMEDA	0,0502	0,7312	0,9866	0,0996	0,9052	0,2951	0,6073	0,1828	0,7801	0,5203	0,9732	0,7340	0,6841	0,5391
EQ-5D VAS Verbesserung Schwellenwert ≥15 Punkte														
ANDROMEDA	0,6514	0,1522	0,1094	0,0628	0,3563	0,3889	0,1470	0,4753	0,3607	0,0838	0,6876	0,7732	0,1650	0,4298

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen [h, j, k]														
Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	0,6062	0,7932	0,1526	0,5845	0,9910	0,8155	0,5101	0,7033	0,3863	0,8223	0,9375	0,3400	0,2346	0,0631
Übelkeit und Erbrechen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	0,4359	0,9630	0,4798	0,6863	0,3574	0,0723	0,0776	0,3574	0,3356	0,6841	0,6804	0,1837	0,3582	0,5951
Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	0,3455	0,3085	0,9807	0,4900	0,3074	0,8009	0,9340	0,9937	**0,0174**	0,5711	0,8551	0,9399	0,0792	0,2992
Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	0,3451	0,7852	0,4549	0,0616	0,5257	0,4226	0,0929	0,2865	**0,0165**	0,6974	0,2307	0,2109	0,4786	0,2934
Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	0,6589	0,8472	0,4193	0,5853	0,7905	0,0971	0,5081	0,8644	0,8735	0,6963	0,8250	0,1139	**0,0265**	0,8148

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	**0,0284**	0,4226	0,2411	0,8201	**0,0319**	0,9642	0,3664	0,1057	0,7072	0,1872	0,2477	0,1308	0,9501	0,8169
Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	0,9755	0,2598	0,5934	0,0629	0,7345	0,5083	**0,0119**	0,1210	0,3665	0,3377	0,2019	0,6763	0,8921	0,7035
Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	0,9016	0,9956	0,7841	0,5153	**0,0202**	0,9768	0,1592	0,2996	0,4901	0,3044	**0,0104**	0,2858	0,4477	0,5293
Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	0,0652	0,0705	0,6085	0,3014	0,4643	0,2496	**0,0069**	0,2127	0,6712	0,7642	0,4057	0,2136	0,7519	0,4165
Übelkeit und Erbrechen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	0,8666	0,7439	0,2816	0,9777	0,9613	0,5019	0,4390	0,8563	0,4780	0,4771	0,9860	0,1680	0,8203	0,6630
Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	0,6494	**0,0381**	0,1634	0,5137	0,1590	0,9405	0,3413	0,2939	0,3644	0,6269	0,9908	**0,0033**	0,9543	0,7877

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
Dyspnoe – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	0,2176	0,2510	0,5121	**0,0352**	0,9390	0,6618	0,4431	0,7775	0,9431	0,6245	0,7333	0,2815	0,4077	0,4860
Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	0,0623	0,3619	0,1821	**0,0373**	0,3528	0,5429	0,4894	0,9878	**0,0338**	0,9612	0,2091	**0,0433**	0,3736	0,6067
Appetitlosigkeit – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	0,2693	0,2854	0,4662	0,6808	0,4958	NA	0,1214	0,8097	0,1485	0,3675	0,9815	**0,0048**	0,1400	0,8703
Obstipation – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	0,6728	**0,0191**	0,3380	0,1915	0,6485	0,5356	0,0666	0,1272	**0,0386**	0,5025	0,9828	0,4073	0,1693	0,6381
Diarrhö – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	0,7576	0,4468	0,6616	0,9077	0,8195	0,2821	0,7952	0,9727	0,9285	0,5396	0,9867	0,1003	0,1313	0,1209

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
EORTC QLQ Einzelitems [h, j, k]														
Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	0,5633	0,2115	0,2180	**0,0347**	0,5093	0,2278	0,5461	NA	0,1481	0,0740	0,4469	0,6206	0,3050	0,3992
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	0,3416	0,9152	0,4104	0,9277	**0,0327**	0,5195	0,7888	0,1248	0,8879	0,3026	0,0627	0,2793	0,4081	**0,0086**
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	0,4656	0,6589	0,4336	0,7705	0,8088	0,6601	0,7236	0,4464	0,5713	0,1306	0,7375	0,1741	0,6493	0,9322
Kribbeln an Händen und Füßen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	0,5283	0,3764	0,8669	0,2394	0,5797	0,6978	0,8345	0,6352	0,4133	0,6652	0,9810	0,0885	0,2753	0,4023
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	0,8039	0,1600	0,7780	0,9889	0,9720	0,6504	0,4979	0,4919	0,9983	0,9920	0,9835	0,1533	**0,0256**	0,0662

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	**0,0145**	0,6194	0,9283	0,4870	0,9316	0,6285	0,1284	0,9538	0,6892	0,4083	0,7955	**0,0262**	0,1552	**0,0324**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität														
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen [h, j, k]														
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	0,9548	0,0770	0,9253	**0,0111**	0,9858	0,0651	0,4090	0,6661	0,1745	0,1227	0,2894	0,2123	0,5142	0,9582
Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	0,1381	0,5019	0,5260	0,5454	0,4950	0,1617	0,8357	0,5047	0,2545	0,5087	0,5876	0,3729	0,4568	0,6812
Emotionale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	0,7930	0,6397	0,9822	0,3672	0,9094	0,0588	0,9498	0,8445	0,0882	0,1823	0,7422	0,7843	0,5297	0,4842
Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	0,2397	0,2195	0,6788	0,7119	0,6715	0,2720	0,9643	0,4512	0,7741	0,3312	0,2359	0,6977	0,0694	0,7375

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	0,8210	0,8006	0,1150	0,2991	0,4091	**0,0104**	0,7997	0,5538	0,1723	0,2643	0,8924	0,4139	**0,0192**	0,4334
Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	0,2622	0,0509	0,6453	**0,0393**	0,3727	**0,0248**	0,9463	0,5956	**0,0489**	0,3754	0,7164	0,4446	0,3815	0,3320
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	0,5392	0,1929	0,8223	**0,0049**	0,3619	**0,0490**	0,3344	0,6801	0,8968	0,9538	0,9788	0,1327	0,9286	0,2178
Rollenfunktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	0,1058	0,0529	0,2846	0,2896	0,3167	0,1924	0,8164	0,0516	0,9702	0,7750	0,9782	0,1236	0,5904	0,1191
Emotionale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	0,0982	0,6533	0,3384	0,6961	0,4597	0,0995	0,8643	0,8534	0,9300	0,9215	0,5231	0,3692	0,9253	0,2114
Physische Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	0,9896	0,0606	0,4852	0,9271	0,6649	0,4212	0,4095	0,7072	0,7615	0,0929	0,6835	0,0978	0,6700	0,7640

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
Kognitive Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	0,6820	0,2438	0,9698	0,7864	0,2840	0,0967	0,6617	0,2793	0,1024	0,9286	0,6127	0,4271	0,9762	0,1624
Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte														
ANDROMEDA	0,5868	0,1247	0,6407	0,6367	0,6256	**0,0367**	0,2448	0,4017	**0,0397**	0,7946	0,8680	0,0682	**0,0453**	0,8566
SF-36v2 Summenskalen MCS und PCS [h, j, k]														
MCS Verschlechterung Schwellenwert ≥9,6 Punkte														
ANDROMEDA	0,4242	**0,0131**	0,6117	0,1056	0,7555	0,3891	0,1271	0,5559	0,3794	0,5024	0,9745	0,6117	0,1755	0,1829
PCS Verschlechterung Schwellenwert ≥9,4 Punkte														
ANDROMEDA	0,9445	0,3304	0,9371	0,7368	0,9139	0,7189	0,3012	0,5363	0,9218	0,4544	0,3266	**0,0028**	0,5337	0,5774
MCS Verbesserung Schwellenwert ≥9,6 Punkte														
ANDROMEDA	0,3324	0,1240	0,6628	0,2809	0,4430	0,7977	**0,0254**	0,7249	0,5945	0,7327	0,9776	0,9795	0,9172	0,6279

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
PCS Verbesserung Schwellenwert≥9,4 Punkte														
ANDROMEDA	0,9206	0,8419	0,7952	0,8644	0,8017	0,7927	0,7911	**0,0217**	0,2137	0,8611	0,9831	**0,0277**	0,8396	0,2131
Verträglichkeit [i, j, k]														
UE - Gesamtraten														
Jegliche UE - *Gesamtrate*														
ANDROMEDA	0,6194	0,5517	0,4051	0,5683	[g]	[g]	0,7231	0,9574	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - *Gesamtrate*														
ANDROMEDA	0,0506	0,7275	0,1422	0,2739	[g]	[g]	0,8162	0,9755	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]
Schwerwiegende UE - *Gesamtrate*														
ANDROMEDA	0,2159	0,1015	0,2663	0,2465	[g]	[g]	0,5110	0,6211	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - *Gesamtrate*														
ANDROMEDA	0,2352	0,9359	0,6379	0,9735	[g]	[g]	0,1394	0,3121	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - *Gesamtrate*														
ANDROMEDA	0,6952	0,2902	0,9672	0,1751	[g]	[g]	0,3241	0,0977	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]
Signifikante SOC														
Jegliche UE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums														
ANDROMEDA	0,9576	0,5657	0,1196	0,3264	[g]	[g]	0,1100	0,8897	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]
Jegliche UE - Signifikante SOC - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes														
ANDROMEDA	0,2543	0,4390	0,7098	0,3198	[g]	[g]	0,5622	0,4966	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]
Jegliche UE - Signifikante SOC - SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*														
ANDROMEDA	0,5948	0,9566	0,4754	0,1251	[g]	[g]	0,0991	0,6570	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]
Signifikante PT														
Jegliche UE - Signifikante PT - *PT Tremor (SOC Erkrankungen des Nervensystems)*														
ANDROMEDA	0,5950	0,5380	0,9999	0,8869	[g]	[g]	0,9927	0,7163	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
Jegliche UE - Signifikante PT - *PT Husten mit Auswurf (SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)*														
ANDROMEDA	0,9913	0,9916	1,0000	0,9999	[g]	[g]	0,9934	0,9934	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Signifikante PT - *PT Hypokaliämie (SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)*														
ANDROMEDA	0,2867	0,7221	0,8408	0,5066	[g]	[g]	0,7429	0,9924	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]
UE von besonderem Interesse														
Infusionsreaktionen														
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – *Infusionsreaktionen*														
ANDROMEDA	Es treten im D-VCd-Arm Ereignisse auf, im VCd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.													
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – *Infusionsreaktionen*														
ANDROMEDA	Es treten im D-VCd-Arm keine Ereignisse auf, im VCd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.													
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – *Infusionsreaktionen*														
ANDROMEDA	Es treten im D-VCd-Arm keine Ereignisse auf, im VCd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.													

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - *Infusionsreaktionen*														
ANDROMEDA	Es treten im D-VCd-Arm keine Ereignisse auf, im VCd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.													
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – *Infusionsreaktionen*														
ANDROMEDA	Es treten im D-VCd-Arm keine Ereignisse auf, im VCd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.													
Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle														
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – *Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle*														
ANDROMEDA	Es treten im D-VCd-Arm Ereignisse auf, im VCd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.													
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – *Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle*														
ANDROMEDA	Es treten im D-VCd-Arm keine Ereignisse auf, im VCd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.													
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – *Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle*														
ANDROMEDA	Es treten im D-VCd-Arm keine Ereignisse auf, im VCd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.													

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – *Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle*														
ANDROMEDA	Es treten im D-VCd-Arm keine Ereignisse auf, im VCd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.													
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – *Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle*														
ANDROMEDA	Es treten im D-VCd-Arm keine Ereignisse auf, im VCd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.													
PT Neutropenie														
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – *PT Neutropenie*														
ANDROMEDA	0,4180	0,3192	0,2658	0,9074	[g]	[g]	0,1604	0,5610	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – *PT Neutropenie*														
ANDROMEDA	0,5500	0,5554	0,5418	0,9986	[g]	[g]	0,1981	0,4818	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – *PT Neutropenie*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - *PT Neutropenie*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.													
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – *PT Neutropenie*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.													
PT Anämie														
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – *PT Anämie*														
ANDROMEDA	0,4361	0,5098	0,8112	0,1931	[g]	[g]	0,8643	0,2810	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – *PT Anämie*														
ANDROMEDA	0,1499	0,2887	0,5137	0,4638	[g]	[g]	0,2049	0,3915	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – *PT Anämie*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - *PT Anämie*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.													
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – *PT Anämie*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.													
PT Thrombozytopenie														
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – *PT Thrombozytopenie*														
ANDROMEDA	0,8393	0,4440	0,3259	0,3930	[g]	[g]	0,0624	0,6122	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – *PT Thrombozytopenie*														
ANDROMEDA	0,7512	0,9498	0,6915	0,9983	[g]	[g]	0,9918	0,9887	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – *PT Thrombozytopenie*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - *PT Thrombozytopenie*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – *PT Thrombozytopenie*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													
PT Lymphopenie														
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – *PT Lymphopenie*														
ANDROMEDA	0,1294	0,4962	0,8101	0,3107	[g]	[g]	**0,0032**	0,9192	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – *PT Lymphopenie*														
ANDROMEDA	0,0742	0,4761	0,8492	0,7069	[g]	[g]	**0,0057**	0,7366	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – *PT Lymphopenie*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - *PT Lymphopenie*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – *PT Lymphopenie*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.													
PT Leukopenie														
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – *PT Leukopenie*														
ANDROMEDA	**0,0432**	0,7868	0,8124	0,9945	[g]	[g]	0,1324	0,5765	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – *PT Leukopenie*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – *PT Leukopenie*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.													

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - *PT Leukopenie*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.													
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – *PT Leukopenie*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.													
SMQ Blutungen														
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – *SMQ Blutungen*														
ANDROMEDA	**0,0305**	0,8748	0,4357	0,1388	[g]	[g]	0,3185	0,0656	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – *SMQ Blutungen*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – *SMQ Blutungen*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - *SMQ Blutungen*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – *SMQ Blutungen*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen														
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*														
ANDROMEDA	**0,0193**	0,6148	0,1378	**0,0006**	g	g	0,1010	0,8443	g	g	g	**g**	**g**	g
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*														
ANDROMEDA	0,5606	0,9664	0,4904	0,4563	g	g	0,9672	0,8597	g	g	g	g	g	g
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*														
ANDROMEDA	0,6003	0,8495	0,8851	0,6934	g	g	0,6030	0,9326	g	g	g	g	g	g

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													
PT Reaktivierung eines Herpes zoster														
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – *PT Reaktivierung eines Herpes zoster*														
ANDROMEDA	0,5569	0,9048	0,9810	0,6310	[g]	[g]	0,6691	0,0937	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – *PT Reaktivierung eines Herpes zoster*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – *PT Reaktivierung eines Herpes zoster*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - *PT Reaktivierung eines Herpes zoster*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.													
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – *PT Reaktivierung eines Herpes zoster*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.													
PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger														
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – *PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*														
ANDROMEDA	0,5170	0,4232	0,6309	0,2109	[g]	[g]	0,4145	0,2495	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – *PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – *PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - *PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.													
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – *PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.													
HLT Periphere Neuropathie NEC														
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – *HLT Periphere Neuropathie NEC*														
ANDROMEDA	0,4528	0,4816	0,8831	0,9254	[g]	[g]	0,5829	0,7378	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC														
ANDROMEDA	0,5833	0,8064	0,5997	0,7965	[g]	[g]	0,4325	0,4055	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – *HLT Periphere Neuropathie NEC*														
ANDROMEDA	0,7635	0,4812	1,0000	1,0000	[g]	[g]	0,7787	0,9830	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – *HLT Peripheres Neuropathie NEC*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - *HLT Peripheres Neuropathie NEC*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – *HLT Peripheres Neuropathie NEC*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.													
SOC Herzerkrankungen														
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – *SOC Herzerkrankungen*														
ANDROMEDA	0,1259	0,8550	0,3410	0,1273	[g]	[g]	0,1370	0,7594	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – *SOC Herzerkrankungen*														
ANDROMEDA	0,8726	0,9795	0,4295	0,9246	[g]	[g]	0,8453	0,9826	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – *SOC Herzerkrankungen*														
ANDROMEDA	0,3360	0,4858	0,4831	0,4883	[g]	[g]	0,3316	0,9837	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - *SOC Herzerkrankungen*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – *SOC Herzerkrankungen*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege														
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – *SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege*														
ANDROMEDA	0,2743	0,7860	0,4229	0,4141	[g]	[g]	0,4442	0,9286	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – *SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege*														
ANDROMEDA	0,5648	0,6192	0,3102	0,3333	[g]	[g]	0,6641	0,6197	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – ***SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege***														
ANDROMEDA	0,2954	0,7575	0,9999	0,9999	[g]	[g]	0,2461	0,3103	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - ***SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege***														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – ***SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege***														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.													
SOC Leber- und Gallenerkrankungen														
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – ***SOC Leber- und Gallenerkrankungen***														
ANDROMEDA	0,4112	0,1546	0,9777	0,6435	[g]	[g]	0,4907	0,6122	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – ***SOC Leber- und Gallenerkrankungen***														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – *SOC Leber- und Gallenerkrankungen*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.													
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - *SOC Leber- und Gallenerkrankungen*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.													
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – *SOC Leber- und Gallenerkrankungen*														
ANDROMEDA	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.													
Sekundärmalignome														
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – *Sekundärmalignome*														
ANDROMEDA	0,3634	0,4246	1,0000	0,9230	[g]	[g]	0,4326	0,9264	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]	[g]

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)

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

b: Die Feststellung der kardialen Beteiligung erfolgt nach Mayo.

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

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

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

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

g: Diese Subgruppen sind gemäß dem Statistischen Analyseplan (78) präspezifiziert, jedoch nicht für diesen Endpunkt. Die Subgruppenanalysen werden jedoch ebenfalls durchgeführt und sind in den Johnson & Johnson Zusatzanalysen zu der Studie ANDROMEDA aufgeführt (79).

h: Analyse-Population: ITT-Population.

i: Analyse-Population: Safety-Population.

j: Datenschnitt: 2. Datenschnitt (17.04.2024).

k: Cox-Regressionsmodell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe ohne Stratifizierungsfaktoren. Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt.

l: Logistisches Regressionsmodell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe ohne Stratifizierungsfaktoren. Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt.

Endpunkt Studie	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Alter** (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Abstammung** (weiß vs. asiatisch vs. andere)	**Gewicht zu Baseline** (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	**Kardiales Stadium zu Baseline** [a] (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa/IIIb)	**Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten** (Liste A: ja vs. Liste B: nein)	**Nierenfunktionsstatus zu Baseline** (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)	**Kardiale Beteiligung zu Baseline** [b] (ja vs. nein)	**Renales Stadium zu Baseline** [c] (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**Alkalische Phosphatase zu Baseline** [d] (anomal vs. normal)	**Erreichen eines dFLC-Ansprechens** [e] (ja vs. nein)	**t(11;14) (FISH)** (anomal vs. normal)	**Zytogenetisches Risiko** [f] (Hochrisiko vs. Standardrisiko)	**ECOG-PS zu Baseline** (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete hematologic Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; del: Deletion; dFLC: Differenz zwischen den iFLC und den uFLC (difference between involved and uninvolved Free Light Chain); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; FISH: Fluoreszenz in situ Hybridisierung; g: Gramm; h: Stunde; HemPFS: Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (Hematologic Progression Free Survival); HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); iFLC: beteiligte freie Leichtketten (involved Free Light Chain); kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; MCS: Summenskala Psychische Gesundheit (Mental Component Summary); mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival); NEC: Nicht an anderer Stelle klassifiziert (Not Elsewhere Classified); PCS: Summenskala Körperliche Gesundheit (Physical Component Summary); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SF-36v2: 36 Item Short Form Health Survey Version 2; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); t: Translokation; UE: Unerwünschtes Ereignis; uFLC: unbeteiligte freie Leichtketten (uninvolved Free Light Chain); ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich" und „männlich") als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig" und „hoch") eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Mortalität

Gesamtüberleben

Tabelle 4-114: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Gesamtüberleben*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd	
	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]
2. Datenschnitt (17.04.2024)						
Gesamtüberleben						
Gesamtüberleben, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	46/195 (23,6%)	NA [NA; NA]	66/193 (34,2%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,42; 0,90] p=0,0129	0,0121
Gesamtüberleben, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,0221						
ja	40/184 (21,7%)	NA [NA; NA]	57/171 (33,3%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,40; 0,89] p=0,0116	0,0106
nein	6/11 (54,5%)	3,22 [0,10; NA]	9/22 (40,9%)	20,86 [2,23; NA]	2,08 [0,73; 5,88] p=0,1681	0,1578

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test ohne Stratifizierungsfaktoren.

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; dFLC: Differenz zwischen den iFLC und den uFLC (difference between involved and uninvolved Free Light Chain); HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamtüberleben* in der Analyse der Subgruppe *Erreichen eines dFLC-Ansprechens* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0221. In der Kategorie *ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,59 [0,40; 0,89]; p=0,0116). In der Kategorie *nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,08 [0,73; 5,88]; p=0,1681). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

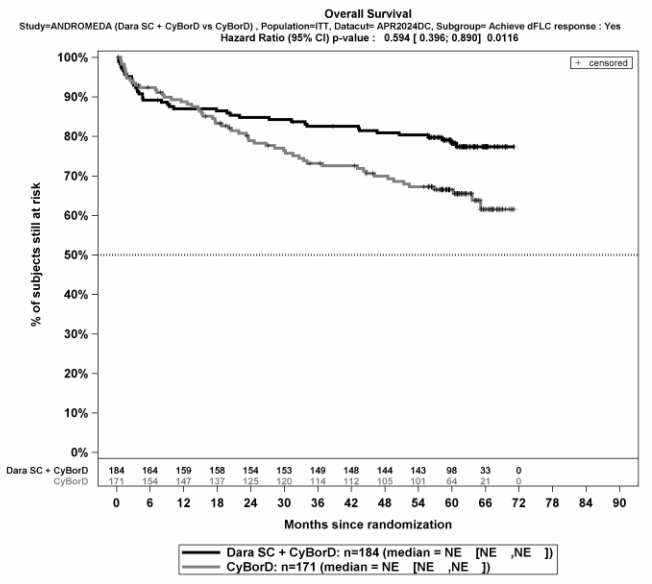


Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, Subgruppe *Erreichen eines dFLC-Ansprechens*, Kategorie *ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

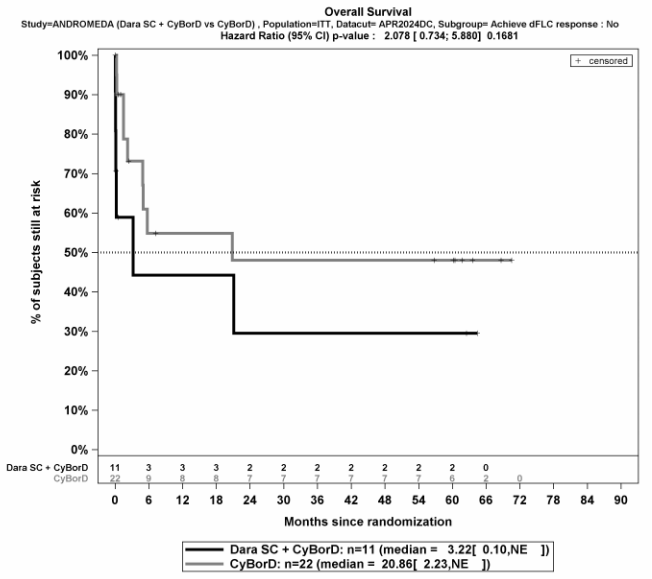


Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, Subgruppe *Erreichen eines dFLC-Ansprechens*, Kategorie *nein*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität

MOD-PFS

Tabelle 4-115: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *MOD-PFS*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd	
	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]
2. Datenschnitt (17.04.2024)						
Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS)						
Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS), Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	79/195 (40,5%)	NA [59,34; NA]	118/193 (61,1%)	28,42 [19,84; 42,41]	0,46 [0,35; 0,62] p<0,0001	<0,0001
Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS), Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,0386						
ja	72/184 (39,1%)	NA [NA; NA]	106/171 (62,0%)	32,62 [20,83; 44,68]	0,45 [0,34; 0,61] p<0,0001	<0,0001
nein	7/11 (63,6%)	1,73 [0,07; 21,13]	12/22 (54,5%)	3,98 [1,51; 16,69]	1,30 [0,49; 3,42] p=0,5951	0,5933

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test ohne Stratifizierungsfaktoren.

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; dFLC: Differenz zwischen den iFLC und den uFLC (difference between involved and uninvolved Free Light Chain); HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS)* in der Analyse der Subgruppe *Erreichen eines dFLC-Ansprechens* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0386. In der Kategorie *ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,45 [0,34; 0,61]; p<0,0001). In der Kategorie *nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,30 [0,49; 3,42]; p=0,5951). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

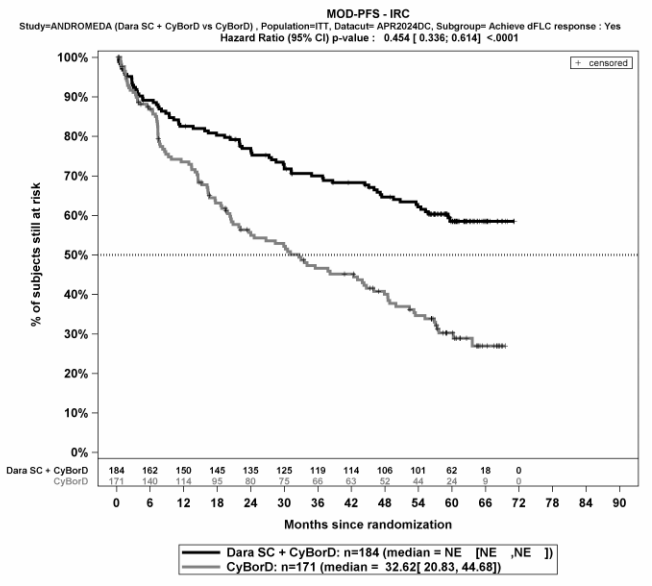


Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS)*, Subgruppe *Erreichen eines dFLC-Ansprechens*, Kategorie *ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

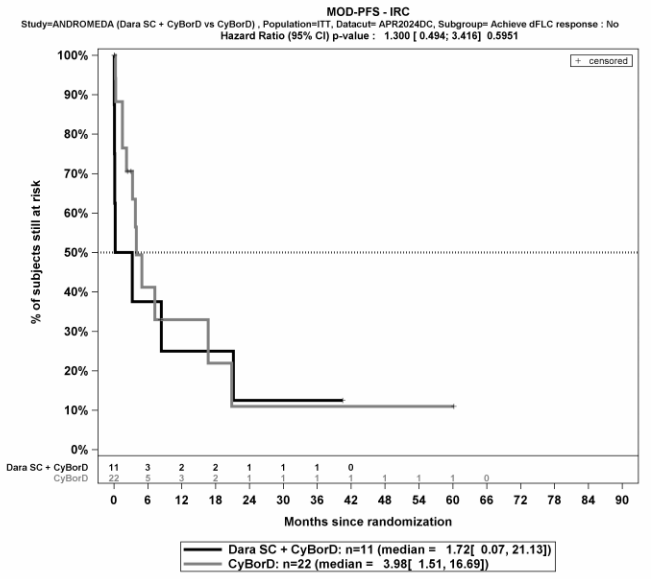


Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS)*, Subgruppe *Erreichen eines dFLC-Ansprechens*, Kategorie *nein*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression

Tabelle 4-116: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd	
	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
2. Datenschnitt (17.04.2024)						
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression						
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	41/195 (21,0%)	NA [NA; NA]	63/193 (32,6%)	NA [55,20; NA]	0,49 [0,33; 0,72] p=0,0004	0,0003
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,0104						
ja	21/140 (15,0%)	NA [NA; NA]	44/137 (32,1%)	NA [47,93; NA]	0,33 [0,20; 0,56] p<0,0001	<0,0001
nein	20/55 (36,4%)	NA [53,91; NA]	19/56 (33,9%)	NA [49,97; NA]	0,93 [0,50; 1,75] p=0,8261	0,8263

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test ohne Stratifizierungsfaktoren.

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression* in der Analyse der Subgruppe *Kardiale Beteiligung zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0104. In der Kategorie *ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,33 [0,20; 0,56]; p<0,0001). In der Kategorie *nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,50; 1,75]; p=0,8261). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

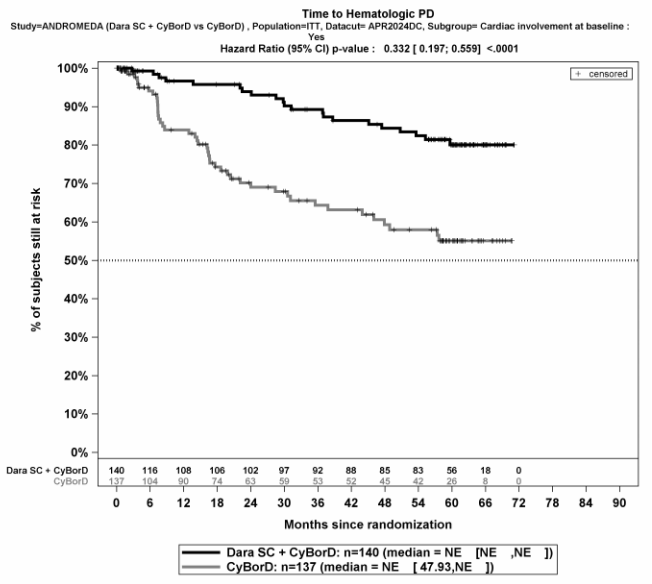


Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression*, Subgruppe *Kardiale Beteiligung zu Baseline*, Kategorie *ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

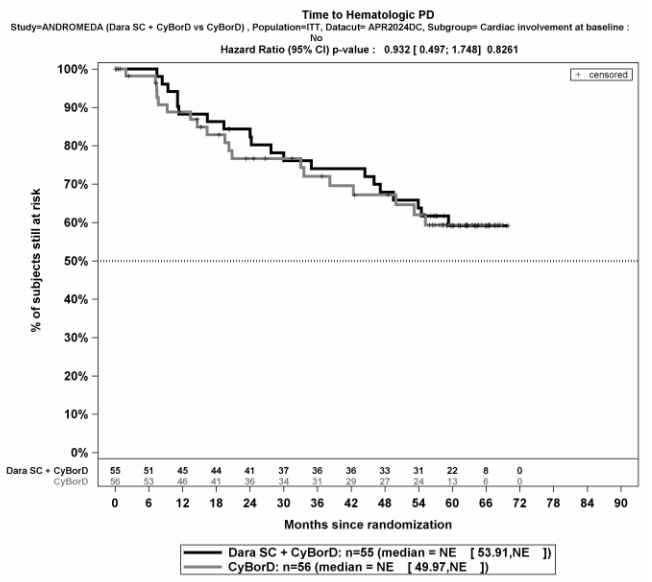


Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression*, Subgruppe *Kardiale Beteiligung zu Baseline*, Kategorie *nein*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

Erreichen des CHR

Tabelle 4-117: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des CHR*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd	
	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]
2. Datenschnitt (17.04.2024)						
Zeit bis zum Erreichen des CHR						
Zeit bis zum Erreichen des CHR, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	124/195 (63,6%)	3,09 [2,76; 3,98]	57/193 (29,5%)	9,69 [5,62; 17,97]	2,51 [1,77; 3,57] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zum Erreichen des CHR, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0022						
männlich	67/108 (62,0%)	2,86 [1,94; 3,84]	32/117 (27,4%)	12,91 [7,39; 20,27]	3,72 [2,36; 5,85] p<0,0001	<0,0001
weiblich	57/87 (65,5%)	3,75 [2,83; 4,73]	25/76 (32,9%)	5,06 [2,79; 11,14]	1,39 [0,86; 2,25] p=0,1735	0,1667

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test ohne Stratifizierungsfaktoren.

Abkürzungen: CHR: Hämatologisches komplettes Ansprechen (Complete Hematologic Response); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Erreichen des CHR* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0022. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,72 [2,36; 5,85]; p<0,0001). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,39 [0,86; 2,25]; p=0,1735). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

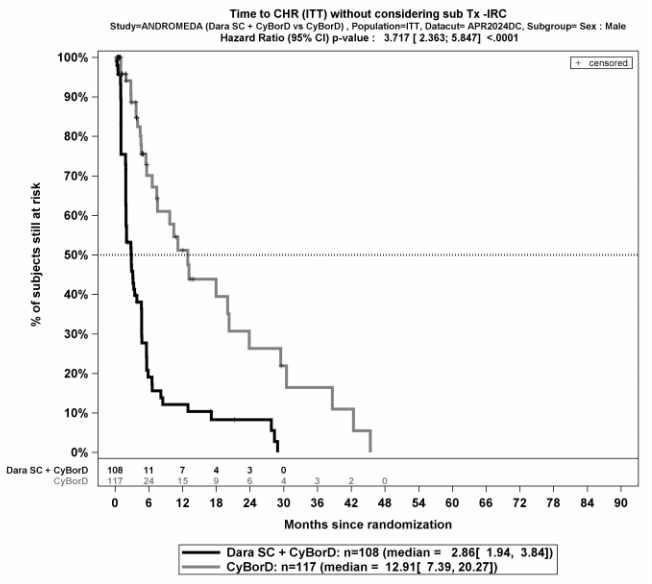


Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des CHR*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

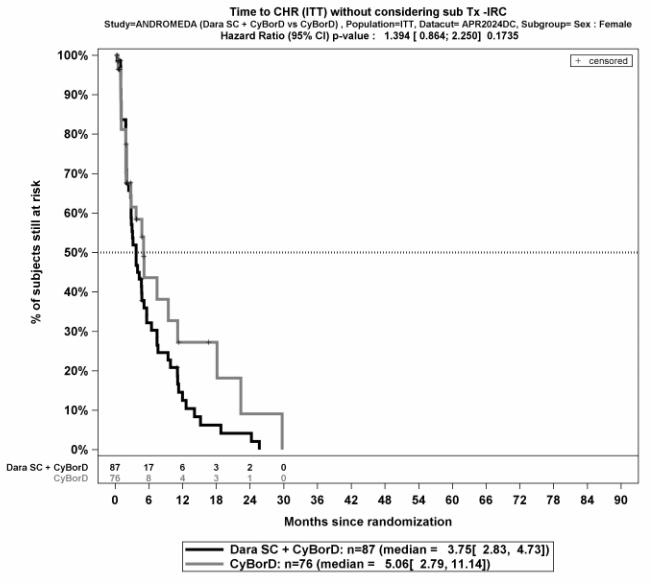


Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen des CHR*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

Erreichen der renalen Progression

Tabelle 4-118: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Erreichen der renalen Progression*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd	
	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]
2. Datenschnitt (17.04.2024)						
Erreichen der renalen Progression						
Erreichen der renalen Progression, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	40/195 (20,5%)	NA [53,39; NA]	46/193 (23,8%)	32,53 [16,33; NA]	0,51 [0,33; 0,80] p=0,0029	0,0024
Erreichen der renalen Progression, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0194						
<65	17/108 (15,7%)	NA [NA; NA]	25/97 (25,8%)	22,18 [9,30; NA]	0,37 [0,20; 0,69] p=0,0018	0,0012
≥65	23/87 (26,4%)	46,06 [25,95; NA]	21/96 (21,9%)	52,24 [15,11; NA]	0,93 [0,52; 1,69] p=0,8175	0,8176
Erreichen der renalen Progression, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0288						
Mayo-Stadium I	9/47 (19,1%)	NA [53,39; NA]	13/43 (30,2%)	NA [16,39; NA]	0,46 [0,20; 1,08] p=0,0758	0,0689
Mayo-Stadium II	14/76 (18,4%)	NA [47,87; NA]	25/80 (31,3%)	19,78 [7,39; 57,10]	0,34 [0,17; 0,66] p=0,0014	0,0008
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	17/72 (23,6%)	38,57 [8,38; NA]	8/70 (11,4%)	NA [12,52; NA]	1,43 [0,61; 3,31] p=0,4079	0,4051
Erreichen der renalen Progression, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0431						
Liste A	30/147 (20,4%)	NA [46,06; NA]	41/146 (28,1%)	19,78 [12,95; 57,10]	0,45 [0,28; 0,71] p=0,0008	0,0006
Liste B	10/48 (20,8%)	NA [38,57; NA]	5/47 (10,6%)	NA [25,82; NA]	1,55 [0,53; 4,57] p=0,4274	0,4231
Erreichen der renalen Progression, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0128						
I	13/39 (33,3%)	NA [43,30; NA]	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	2,54 [0,72; 8,98] p=0,1473	0,1335
II	20/56 (35,7%)	NA [38,57; NA]	31/60 (51,7%)	16,33 [9,17; 32,53]	0,41 [0,23; 0,72] p=0,0022	0,0015

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd	
	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]
III	5/19 (26,3%)	NA [12,81; NA]	12/18 (66,7%)	9,23 [1,91; NA]	0,35 [0,12; 1,01] p=0,0524	0,0411

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test ohne Stratifizierungsfaktoren.

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Erreichen der renalen Progression* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0194. In der Kategorie *<65* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,37 [0,20; 0,69]; p=0,0018). In der Kategorie *≥65* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,52; 1,69]; p=0,8175). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Erreichen der renalen Progression* in der Analyse der Subgruppe *Kardiales Stadium zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0288. In der Kategorie *Mayo-Stadium I* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,46 [0,20; 1,08]; p=0,0758). In der Kategorie *Mayo-Stadium II* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,34 [0,17; 0,66]; p=0,0014). In der Kategorie Mayo-*Stadium IIIa/IIIb* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,43 [0,61; 3,31]; p=0,4079). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Erreichen der renalen Progression* in der Analyse der Subgruppe *Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0431. In der Kategorie *Liste A* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,45 [0,28; 0,71]; p=0,0008). In der Kategorie *Liste B* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,55 [0,53; 4,57]; p=0,4274). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Erreichen der renalen Progression* in der Analyse der Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0128. In der Kategorie *I* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,54 [0,72; 8,98]; p=0,1473). In der Kategorie *II* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,41 [0,23; 0,72]; p=0,0022). In der Kategorie *III* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,35 [0,12; 1,01]; p=0,0524). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

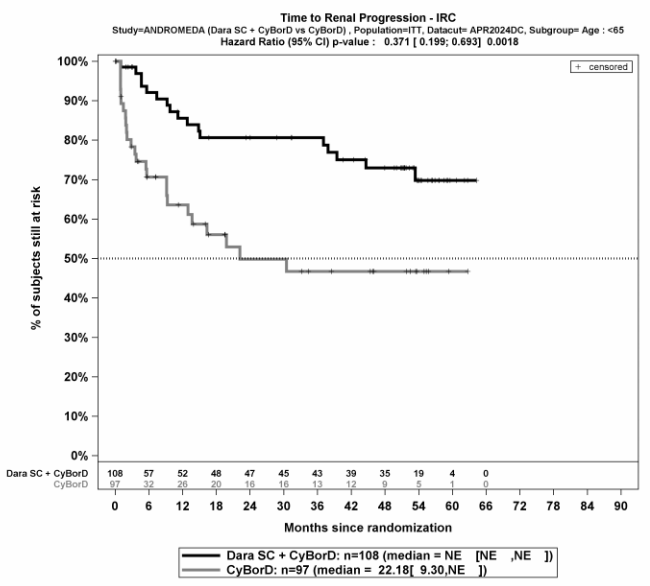


Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen der renalen Progression*, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<65 Jahre*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

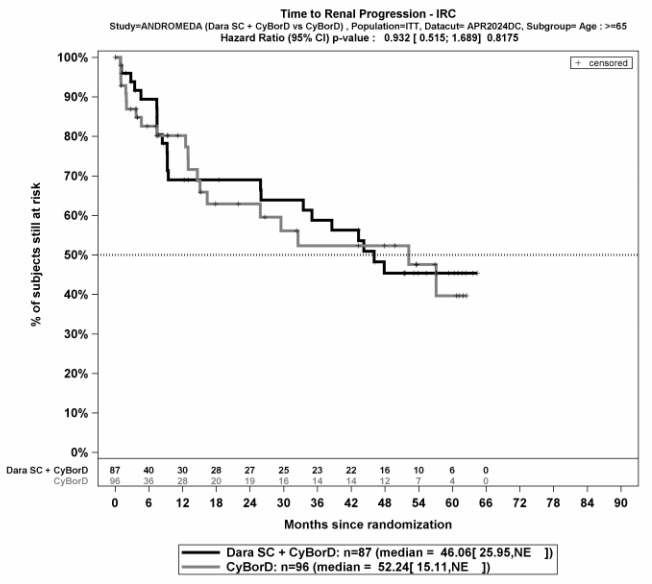


Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen der renalen Progression*, Subgruppe *Alter*, Kategorie *≥65 Jahre*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

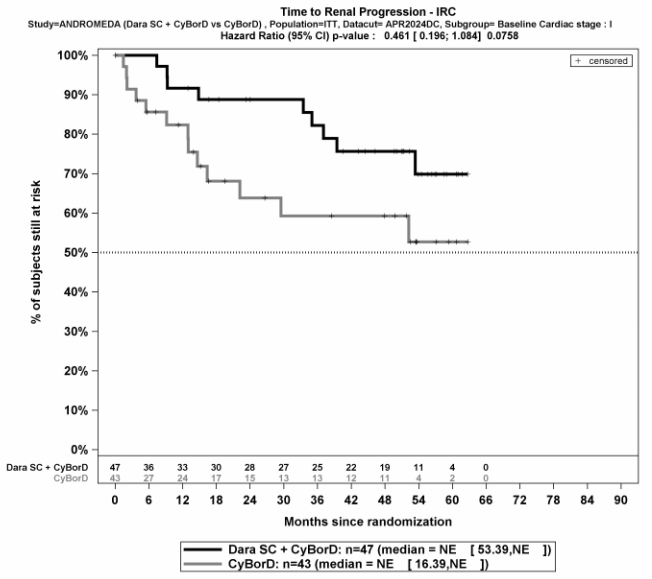


Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen der renalen Progression*, Subgruppe *Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium I*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

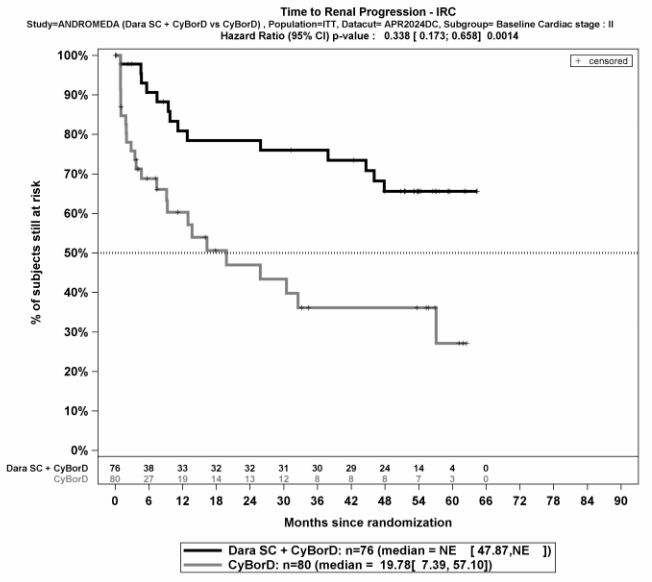


Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen der renalen Progression*, Subgruppe *Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium II*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

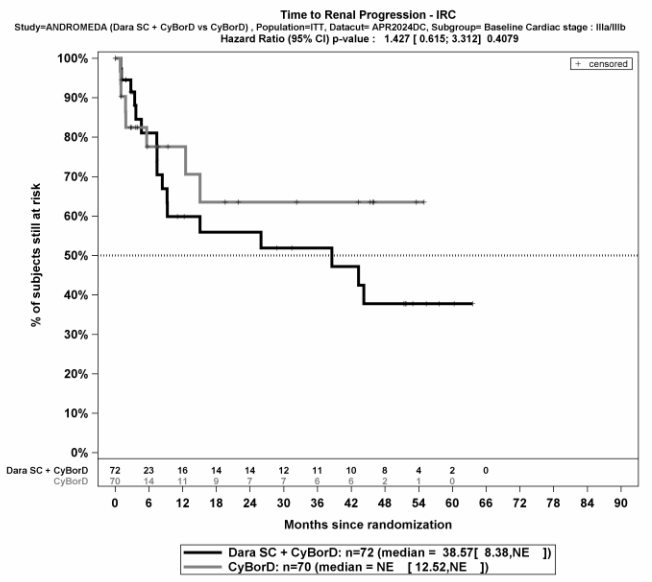


Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen der renalen Progression*, Subgruppe *Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium IIIa/IIIb*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

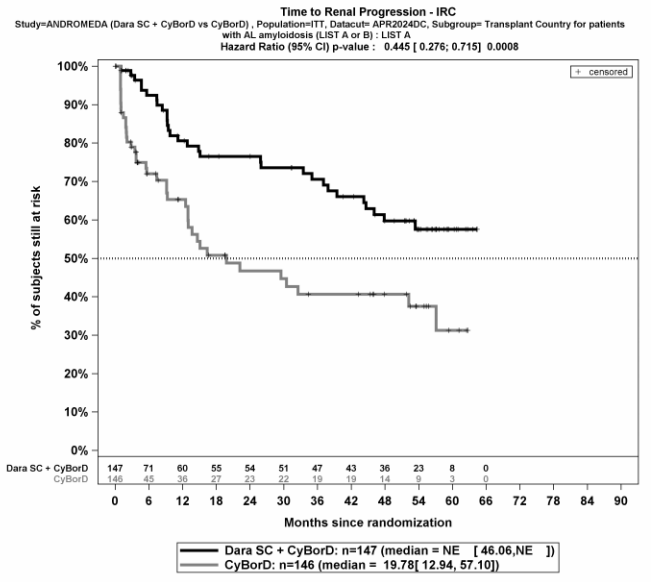


Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen der renalen Progression*, Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*, Kategorie *Liste A*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

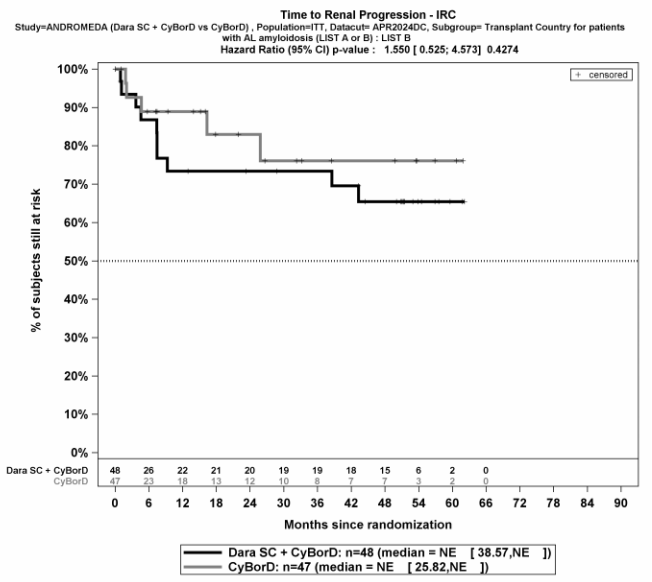


Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen der renalen Progression*, Subgruppe *Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*, Kategorie *Liste B*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

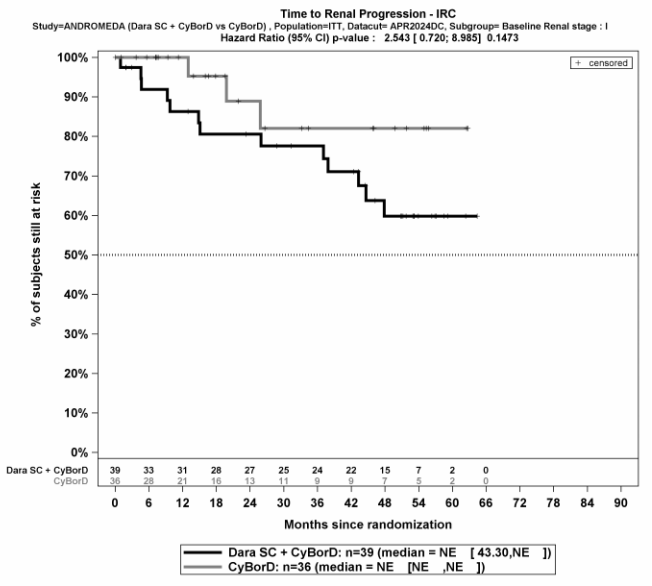


Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen der renalen Progression*, Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *I*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

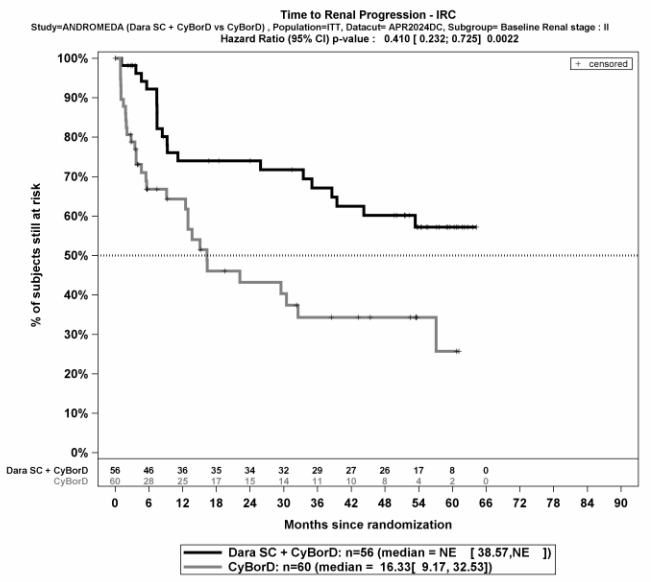


Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen der renalen Progression*, Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *II*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

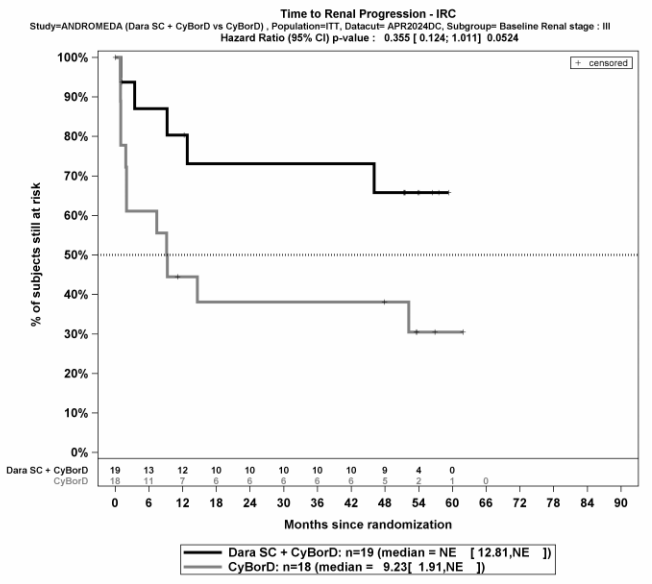


Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erreichen der renalen Progression*, Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *III*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte

Tabelle 4-119: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [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]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	130/195 (66,7%)	3,98 [2,86; 7,42]	106/193 (54,9%)	3,81 [2,86; 5,16]	1,66 [1,10; 2,50] p=0,0158	1,22 [1,04; 1,43] p=0,0165	12,00% [2,30%; 21,60%] p=0,0150	1,09 [0,84; 1,42] p=0,5158
Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0174								
I	26/39 (66,7%)	4,70 [2,86; 22,34]	21/36 (58,3%)	3,81 [1,91; 11,34]	1,43 [0,56; 3,65] p=0,4590	1,14 [0,80; 1,63] p=0,4600	8,30% [-13,50%; 30,20%] p=0,4551	0,72 [0,40; 1,30] p=0,2712
II	44/56 (78,6%)	2,74 [1,87; 4,73]	33/60 (55,0%)	5,16 [3,22; 20,17]	3,00 [1,33; 6,79] p=0,0075	1,43 [1,09; 1,86] p=0,0087	23,60% [7,00%; 40,10%] p=0,0053	1,59 [1,01; 2,51] p=0,0468
III	8/19 (42,1%)	26,55 [1,02; NA]	14/18 (77,8%)	2,86 [1,84; 13,04]	0,21 [0,05; 0,87] p=0,0293	0,54 [0,30; 0,97] p=0,0388	-35,70% [-65,00%; -6,30%] p=0,0172	0,53 [0,22; 1,28] p=0,1579

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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 – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	84/195 (43,1%)	29,04 [12,98; NA]	95/193 (49,2%)	3,81 [2,79; 6,37]	0,78 [0,52; 1,17] p=0,2330	0,88 [0,71; 1,09] p=0,2320	-6,00% [-15,90%; 3,80%] p=0,2310	0,71 [0,53; 0,97] p=0,0289
Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0165								
I	15/39 (38,5%)	NA [7,42; NA]	19/36 (52,8%)	2,76 [1,28; NA]	0,56 [0,22; 1,40] p=0,2165	0,73 [0,44; 1,21] p=0,2176	-14,30% [-36,70%; 8,00%] p=0,2091	0,47 [0,24; 0,94] p=0,0330
II	29/56 (51,8%)	15,74 [3,61; NA]	27/60 (45,0%)	6,14 [3,71; NA]	1,31 [0,63; 2,73] p=0,4668	1,15 [0,79; 1,68] p=0,4653	6,80% [-11,40%; 24,90%] p=0,4639	1,06 [0,63; 1,80] p=0,8204
III	6/19 (31,6%)	NA [1,02; NA]	15/18 (83,3%)	1,08 [0,99; 2,83]	0,09 [0,02; 0,45] p=0,0017	0,38 [0,19; 0,76] p=0,0061	-51,80% [-78,80%; -24,70%] p=0,0002	0,27 [0,10; 0,72] p=0,0089
Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	107/195 (54,9%)	4,67 [3,02; 18,69]	99/193 (51,3%)	4,60 [2,89; 15,80]	1,16 [0,78; 1,71] p=0,4631	1,07 [0,89; 1,30] p=0,4700	3,70% [-6,40%; 13,80%] p=0,4708	1,00 [0,76; 1,33] p=0,9836
Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0265								
Hochrisiko	6/17 (35,3%)	NA [2,86; NA]	11/19 (57,9%)	4,76 [1,45; 9,27]	0,40 [0,10; 1,53] p=0,1812	0,61 [0,29; 1,29] p=0,1954	-22,60% [-54,40%; 9,20%] p=0,1631	0,32 [0,11; 0,94] p=0,0381

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Standardrisiko	82/138 (59,4%)	3,75 [2,76; 4,73]	73/147 (49,7%)	4,67 [3,22; 20,17]	1,48 [0,93; 2,37] p=0,0989	1,20 [0,97; 1,48] p=0,0992	9,80% [-1,70%; 21,30%] p=0,0965	1,17 [0,85; 1,61] p=0,3213
Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	99/195 (50,8%)	9,27 [4,47; 22,64]	93/193 (48,2%)	5,78 [3,75; 15,84]	1,12 [0,75; 1,67] p=0,5728	1,06 [0,87; 1,30] p=0,5722	2,90% [-7,10%; 12,80%] p=0,5715	NA [NA; NA] NA
Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0284								
männlich	48/108 (44,4%)	21,85 [4,70; NA]	61/117 (52,1%)	4,86 [2,86; 9,04]	0,73 [0,43; 1,24] p=0,2498	0,85 [0,65; 1,12] p=0,2520	-7,70% [-20,70%; 5,30%] p=0,2472	0,68 [0,46; 0,99] p=0,0470
weiblich	51/87 (58,6%)	4,67 [2,79; 12,78]	32/76 (42,1%)	11,04 [3,06; NA]	1,95 [1,04; 3,64] p=0,0359	1,39 [1,01; 1,91] p=0,0409	16,50% [1,30%; 31,70%] p=0,0329	1,29 [0,83; 2,01] p=0,2633
Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0319								
Mayo-Stadium I	18/47 (38,3%)	60,06 [21,85; NA]	24/43 (55,8%)	4,76 [1,94; NA]	0,49 [0,21; 1,14] p=0,0980	0,69 [0,44; 1,08] p=0,1008	-17,50% [-37,80%; 2,80%] p=0,0913	0,46 [0,24; 0,85] p=0,0136
Mayo-Stadium II	46/76 (60,5%)	4,60 [3,71; 9,27]	39/80 (48,8%)	6,37 [3,71; 51,12]	1,61 [0,85; 3,04] p=0,1411	1,24 [0,93; 1,66] p=0,1421	11,80% [-3,70%; 27,30%] p=0,1368	1,26 [0,82; 1,94] p=0,2816
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	35/72 (48,6%)	5,68 [2,10; 35,94]	30/70 (42,9%)	4,86 [2,76; NA]	1,26 [0,65; 2,44] p=0,4929	1,13 [0,79; 1,63] p=0,4927	5,80% [-10,60%; 22,10%] p=0,4906	0,99 [0,60; 1,62] p=0,9657

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10Punkte								
Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	56/195 (28,7%)	NA [NA; NA]	51/193 (26,4%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,89; 1,98] p=0,1638	1,15 [0,94; 1,40] p=0,1640	7,10% [-2,90%; 17,00%] p=0,1622	1,01 [0,75; 1,34] p=0,9691
Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0119								
<60 ml/min	30/69 (43,5%)	21,85 [2,92; 61,90]	34/62 (54,8%)	3,25 [1,91; 13,04]	0,63 [0,32; 1,26] p=0,1957	0,79 [0,56; 1,13] p=0,1952	-11,40% [-28,40%; 5,70%] p=0,1912	0,60 [0,36; 0,99] p=0,0459
≥60 ml/min	76/126 (60,3%)	5,13 [2,86; 21,85]	57/131 (43,5%)	20,27 [3,71; 55,26]	1,97 [1,20; 3,24] p=0,0071	1,39 [1,09; 1,76] p=0,0079	16,80% [4,80%; 28,80%] p=0,0062	1,29 [0,92; 1,83] p=0,1450
Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	99/195 (50,8%)	7,85 [4,67; 49,74]	93/193 (48,2%)	6,44 [3,81; 14,65]	1,09 [0,74; 1,63] p=0,6514	1,05 [0,85; 1,28] p=0,6539	2,30% [-7,70%; 12,30%] p=0,6538	0,92 [0,68; 1,23] p=0,5653
Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0202								
Mayo-Stadium I	10/47 (21,3%)	NA [NA; NA]	6/43 (14,0%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,55; 5,06] p=0,3667	1,52 [0,60; 3,84] p=0,3707	7,30% [-8,30%; 22,90%] p=0,3583	1,52 [0,55; 4,19] p=0,4163
Mayo-Stadium II	41/76 (53,9%)	5,65 [3,71; 49,74]	32/80 (40,0%)	66,59 [4,83; 70,73]	1,76 [0,93; 3,32] p=0,0820	1,35 [0,96; 1,89] p=0,0841	13,90% [-1,60%; 29,50%] p=0,0781	1,46 [0,91; 2,34] p=0,1154

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	32/72 (44,4%)	4,70 [1,97; NA]	32/70 (45,7%)	4,63 [2,89; 6,90]	0,95 [0,49; 1,84] p=0,8796	0,97 [0,68; 1,40] p=0,8791	-1,30% [-17,60%; 15,10%] p=0,8791	0,87 [0,53; 1,44] p=0,5945
Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,0104								
ja	96/184 (52,2%)	10,25 [4,67; 50,69]	89/171 (52,0%)	6,28 [3,81; 14,65]	1,00 [0,66; 1,52] p=0,9809	1,00 [0,82; 1,22] p=0,9809	0,10% [-10,30%; 10,50%] p=0,9809	0,89 [0,67; 1,20] p=0,4457
nein	3/11 (27,3%)	1,02 [0,95; 2,96]	4/22 (18,2%)	NA [1,84; NA]	1,69 [0,30; 9,36] p=0,5532	1,50 [0,41; 5,56] p=0,5442	9,10% [-21,80%; 40,00%] p=0,5637	4,96 [1,10; 22,43] p=0,0376

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: dFLC: Differenz zwischen den iFLC und den uFLC (difference between involved and uninvolved Free Light Chain); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0174. In der Kategorie *I* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,72 [0,40; 1,30]; p=0,2712). In der Kategorie *II* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,59 [1,01; 2,51]; p=0,0468). In der Kategorie *III* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,53 [0,22; 1,28]; p=0,1579). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0165. In der Kategorie *I* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,47 [0,24; 0,94]; p=0,0330). In der Kategorie *II* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,06 [0,63; 1,80]; p=0,8204). In der Kategorie *III* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,27 [0,10; 0,72]; p=0,0089). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0265. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,32 [0,11; 0,94]; p=0,0381). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,17 [0,85; 1,61]; p=0,3213). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte e* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0284. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,68 [0,46; 0,99]; p=0,0470). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,29 [0,83; 2,01]; p=0,2633). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Kardiales Stadium zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0319. In der Kategorie *Mayo-Stadium I* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,46 [0,24; 0,85]; p=0,0136). In der Kategorie *Mayo-Stadium II* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,26 [0,82; 1,94]; p=0,2816). In der Kategorie *Mayo-Stadium IIIa/IIIb* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter

Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,99 [0,60; 1,62]; p=0,9657). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktionsstatus zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0119. In der Kategorie *<60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,60 [0,36; 0,99]; p=0,0459). In der Kategorie *≥60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,29 [0,92; 1,83]; p=0,1450). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte e* in der Analyse der Subgruppe *Kardiales Stadium zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0202. In der Kategorie *I* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,52 [0,55; 4,19]; p=0,4163). In der Kategorie *II* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,46 [0,91; 2,34]; p=0,1154). In der Kategorie *IIIa/IIIb* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,53; 1,44]; p=0,5945). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Erreichen eines dFLC-Ansprechens* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0104. In der Kategorie *ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,67; 1,20]; p=0,4457). In der Kategorie *nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,96 [1,10; 22,43]; p=0,0376). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

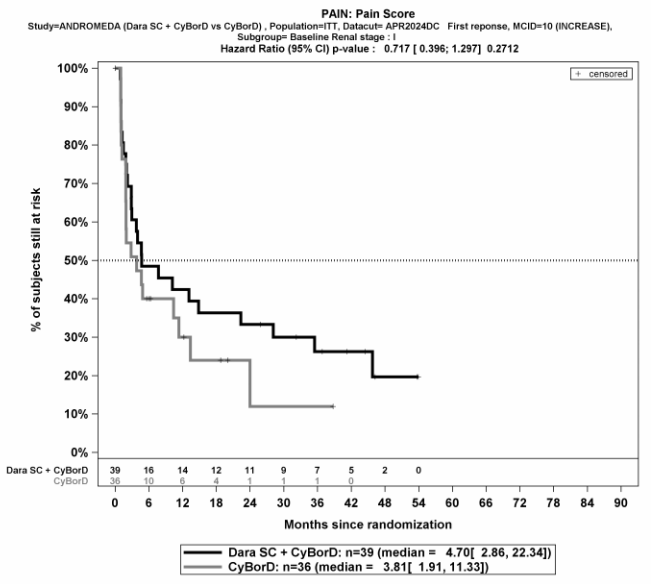


Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *I*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

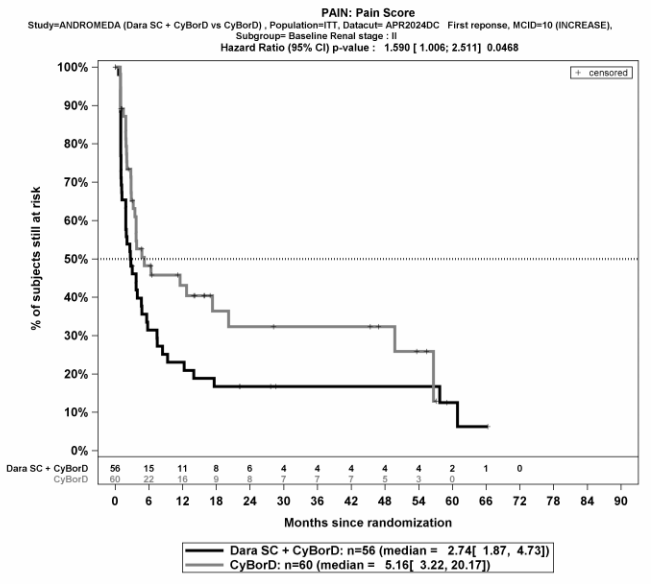


Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *II*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

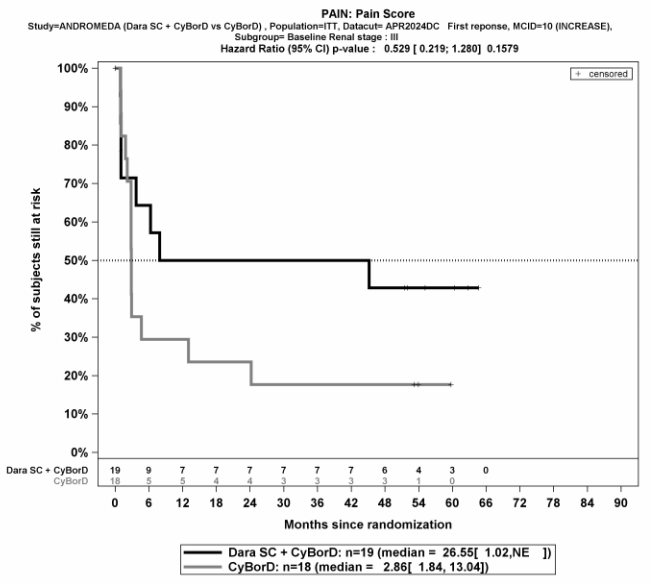


Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *III*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

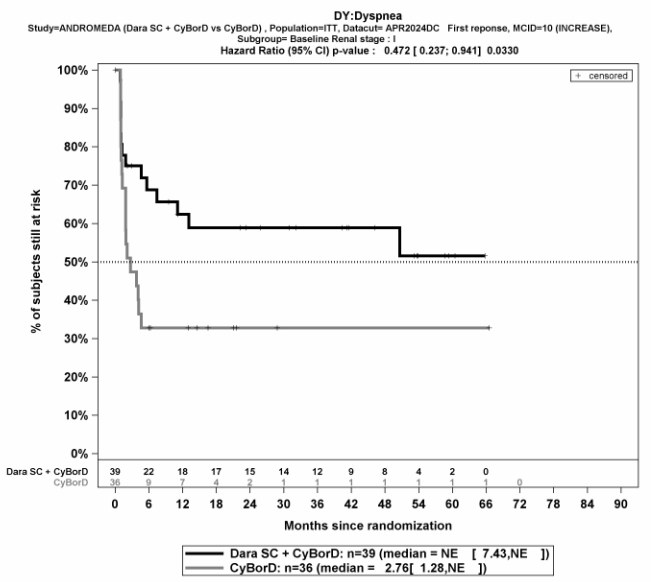


Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe*: Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *I*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

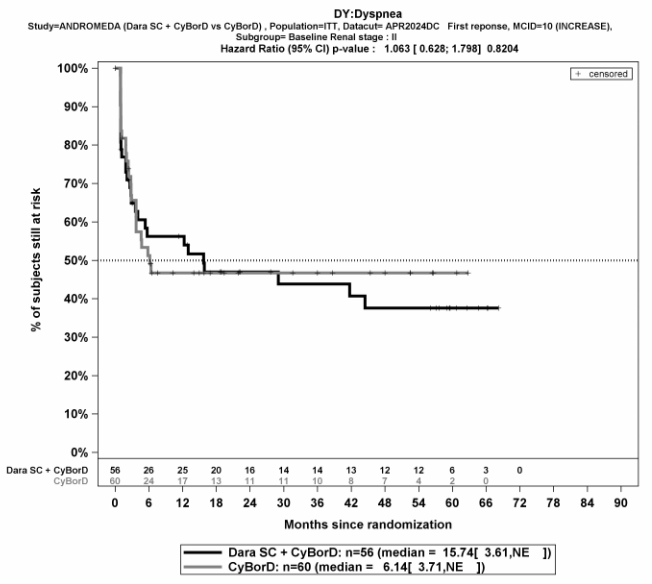


Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *II*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

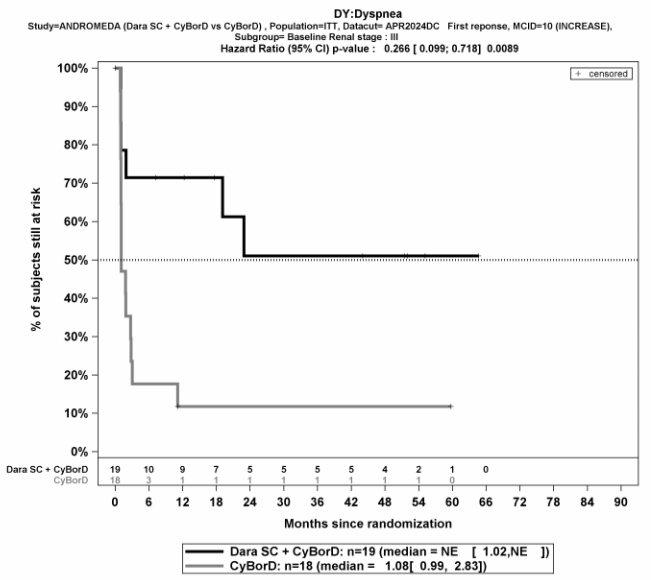


Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *III*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

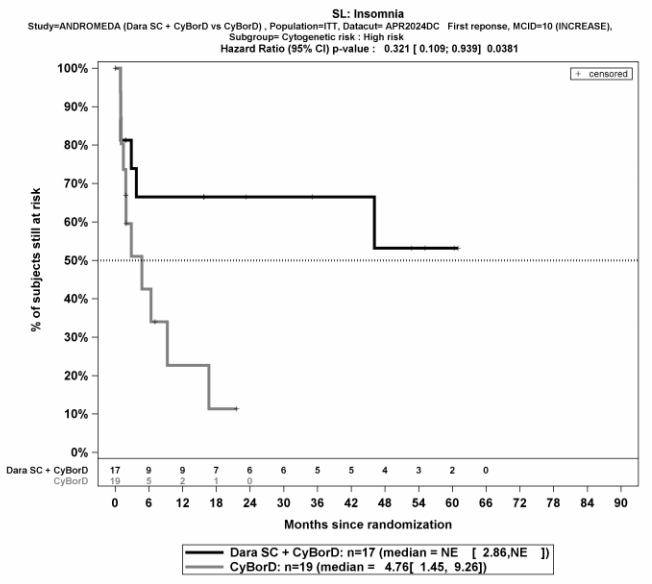


Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Hochrisiko*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

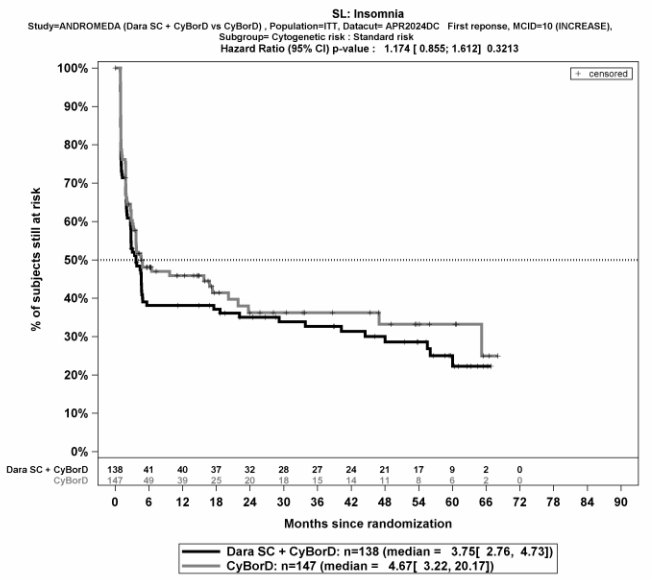


Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Standardrisiko*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

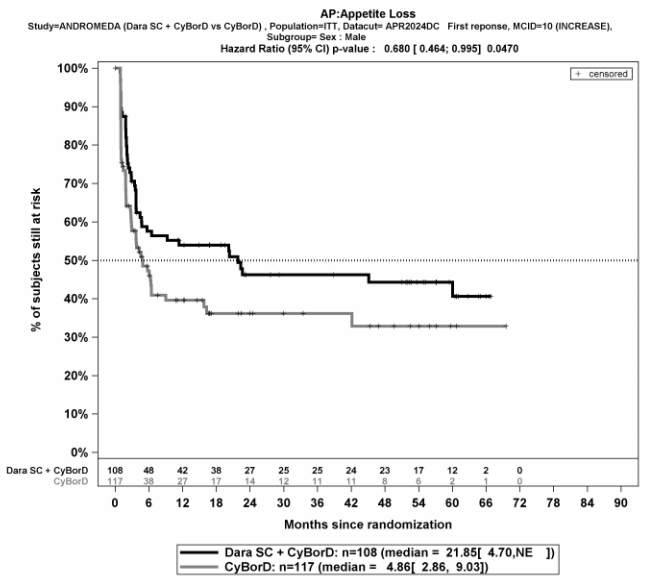


Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

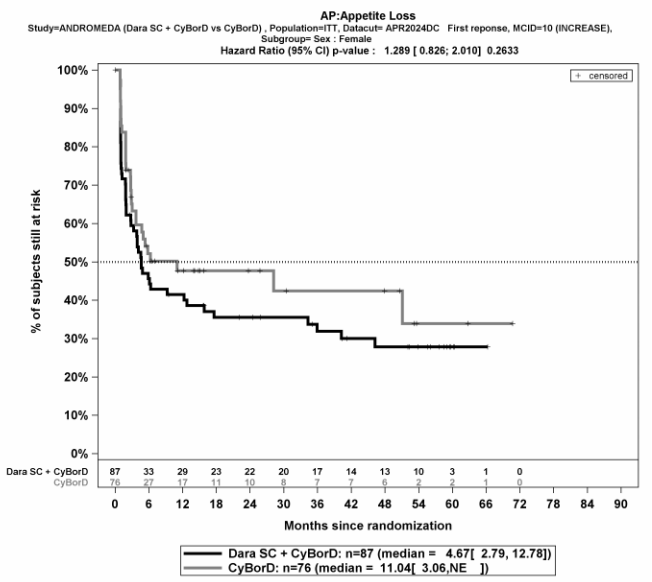


Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

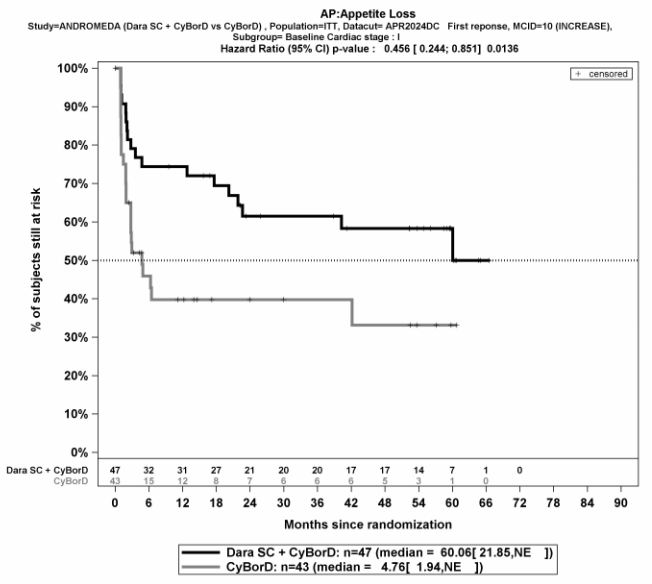


Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *I*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

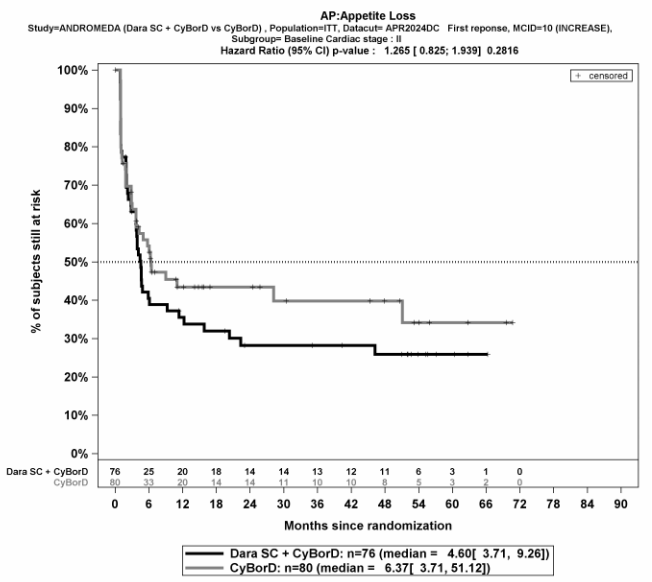


Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *II*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

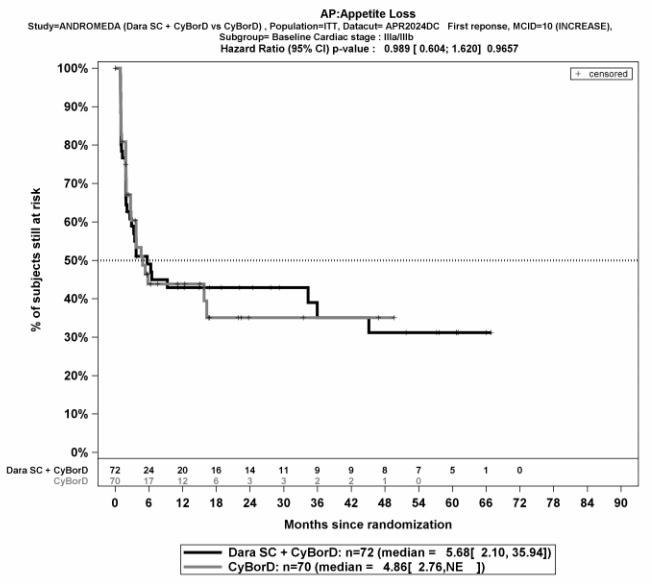


Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *IIIa/IIIb*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

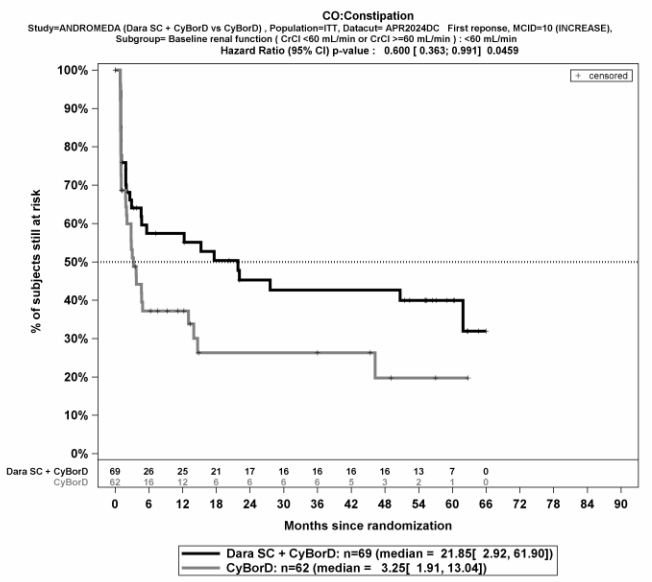


Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline*, Kategorie <60 ml/min, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

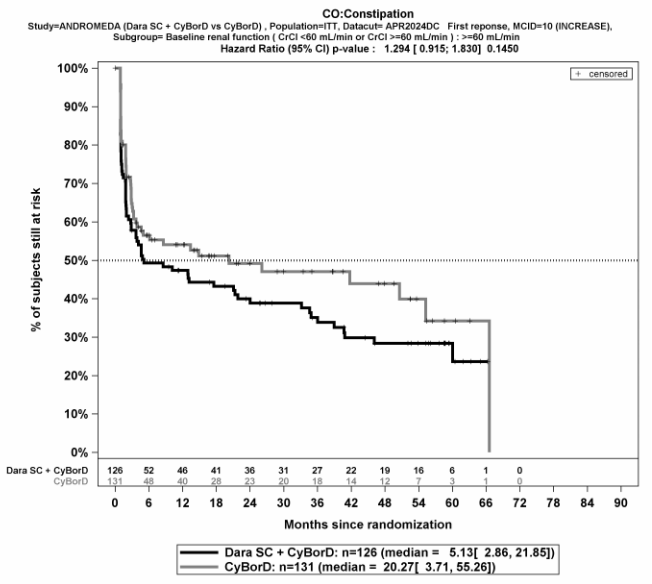


Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline*, Kategorie *≥60 ml/min*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

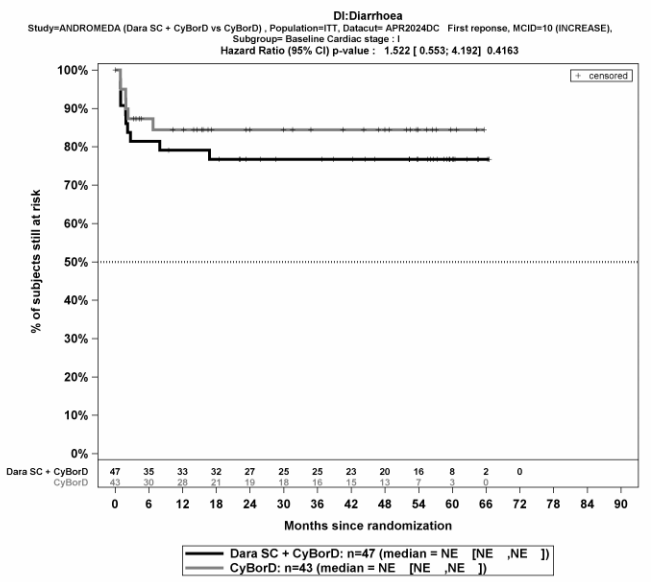


Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium I*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

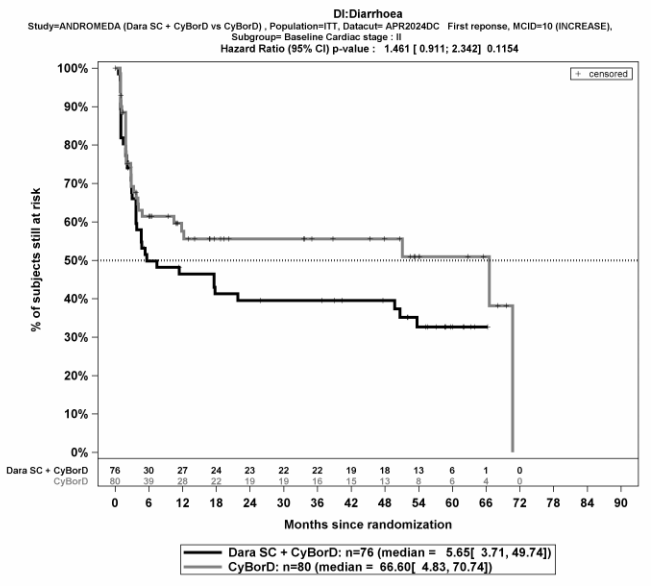


Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium II*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

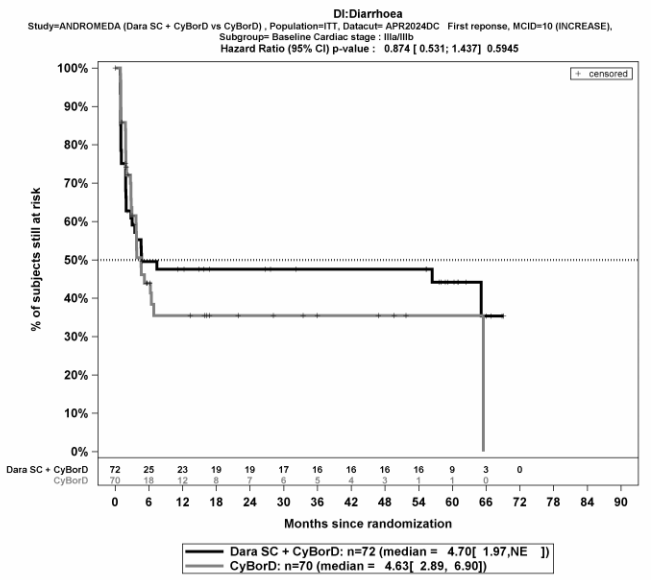


Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium IIIa/IIIb*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

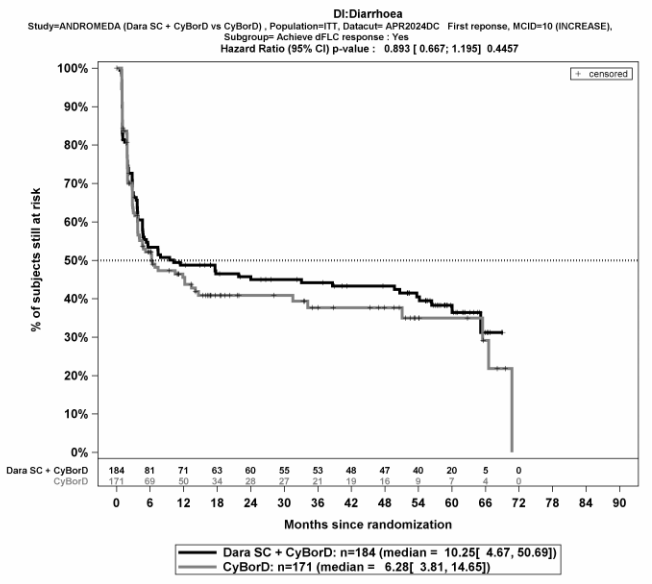


Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens*, Kategorie *ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

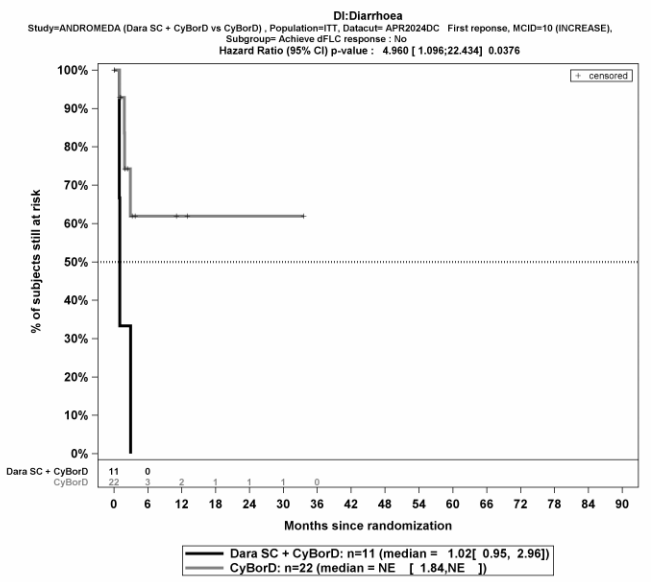


Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens*, Kategorie *nein*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte

Tabelle 4-120: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [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]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	129/195 (66,2%)	2,92 [2,00; 3,94]	107/193 (55,4%)	4,93 [3,68; 11,07]	1,57 [1,04; 2,36] p=0,0326	1,19 [1,01; 1,40] p=0,0334	10,70% [1,00%; 20,30%] p=0,0307	1,38 [1,06; 1,80] p=0,0165
Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0069								
<60 ml/min	46/69 (66,7%)	2,79 [1,84; 2,92]	29/62 (46,8%)	4,73 [1,87; NA]	2,28 [1,12; 4,61] p=0,0221	1,43 [1,04; 1,95] p=0,0268	19,90% [3,20%; 36,60%] p=0,0194	2,03 [1,26; 3,27] p=0,0034
≥60 ml/min	83/126 (65,9%)	4,70 [2,00; 7,59]	78/131 (59,5%)	4,93 [3,71; 11,07]	1,31 [0,79; 2,18] p=0,2952	1,11 [0,92; 1,34] p=0,2947	6,30% [-5,50%; 18,10%] p=0,2929	1,02 [0,74; 1,38] p=0,9222
Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	81/195 (41,5%)	18,37 [4,70; NA]	74/193 (38,3%)	42,48 [6,24; NA]	1,13 [0,75; 1,69] p=0,5627	1,07 [0,84; 1,38] p=0,5648	2,90% [-6,90%; 12,70%] p=0,5636	1,02 [0,74; 1,40] p=0,9041

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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 – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0381								
<65	56/108 (51,9%)	4,70 [1,97; NA]	35/97 (36,1%)	NA [6,24; NA]	1,91 [1,09; 3,34] p=0,0236	1,44 [1,04; 1,98] p=0,0269	15,80% [2,30%; 29,20%] p=0,0213	1,37 [0,90; 2,09] p=0,1443
≥65	25/87 (28,7%)	NA [16,62; NA]	39/96 (40,6%)	28,25 [3,06; NA]	0,59 [0,32; 1,09] p=0,0930	0,71 [0,47; 1,07] p=0,0978	-11,90% [-25,60%; 1,80%] p=0,0883	0,69 [0,42; 1,15] p=0,1571
Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0033								
anomal	20/51 (39,2%)	NA [3,75; NA]	12/55 (21,8%)	NA [NA; NA]	2,31 [0,99; 5,42] p=0,0523	1,80 [0,98; 3,29] p=0,0578	17,40% [0,10%; 34,70%] p=0,0485	1,84 [0,90; 3,77] p=0,0942
normal	14/44 (31,8%)	NA [9,27; NA]	29/52 (55,8%)	2,86 [1,05; 18,50]	0,37 [0,16; 0,85] p=0,0193	0,57 [0,35; 0,94] p=0,0265	-24,00% [-43,20%; -4,70%] p=0,0149	0,44 [0,23; 0,83] p=0,0121
Dyspnoe – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
Dyspnoe – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0352								
≤65 kg	30/62 (48,4%)	4,140 [1,08; NA]	26/74 (35,1%)	NA [3,06; NA]	1,73 [0,87; 3,45] p= 0,1192	1,38 [0,92; 2,06] p= 0,1190	13,3% [-3,3%; 29,8%] p=0,1160	1,45 [0,86; 2,46] p=0,1626
>65 kg bis 85 kg	38/96 (39,6%)	NA [6,57; NA]	27/74 (36,5%)	55.392 [6,28; NA]	1,14 [0,61; 2,13] p= 0,6813	1,09 [0,74; 1,60] p= 0,6816	3,1% [-11,6%; 17,8%] p=0,6796	0,98 [0,60; 1,61] p=0,9410

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
>85 kg	22/37 (59,5%)	4,632 [1,08; 16,72]	12/45 (26,7%)	NA [21,39; NA]	4,03 [1.59;10,24] p= 0,0029	2,23 [1,28; 3,88] p= 0,0045	32,8% [12,4%; 53,2%] p=0,0017	3,11 [1,53; 6,31] p=0,0017
Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	96/195 (49,2%)	9,23 [4,70; 27,76]	77/193 (39,9%)	38,54 [11,30; 57,69]	1,44 [0,97; 2,15] p=0,0708	1,23 [0,98; 1,54] p=0,0745	9,20% [-0,80%; 19,10%] p=0,0710	1,17 [0,86; 1,58] p=0,3193
Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0373								
≤65 kg	30/62 (48,4%)	4,93 [2,83; 56,08]	35/74 (47,3%)	6,37 [2,83; 17,31]	1,04 [0,53; 2,05] p=0,8995	1,02 [0,72; 1,46] p=0,8991	1,10% [-15,80%; 17,90%] p=0,8992	0,82 [0,50; 1,34] p=0,4239
>65 kg bis 85 kg	46/96 (47,9%)	9,27 [4,67; NA]	28/74 (37,8%)	49,87 [4,70; NA]	1,51 [0,81; 2,80] p=0,1901	1,27 [0,89; 1,81] p=0,1971	10,10% [-4,80%; 25,00%] p=0,1849	1,20 [0,75; 1,91] p=0,4594
>85 kg	21/37 (56,8%)	4,73 [1,94; 50,69]	13/45 (28,9%)	NA [38,54; NA]	3,23 [1,29; 8,07] p=0,0113	1,97 [1,15; 3,36] p=0,0138	27,90% [7,10%; 48,60%] p=0,0085	2,35 [1,18; 4,69] p=0,0157
Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0433								
anomal	28/51 (54,9%)	9,27 [4,67; 51,74]	16/55 (29,1%)	NA [21,62; NA]	2,97 [1,33; 6,62] p=0,0073	1,89 [1,17; 3,06] p=0,0098	25,80% [7,60%; 44,00%] p=0,0054	1,93 [1,04; 3,57] p=0,0358

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
normal	18/44 (40,9%)	50,69 [2,20; NA]	22/52 (42,3%)	52,24 [1,94; NA]	0,94 [0,42; 2,13] p=0,8904	0,97 [0,60; 1,56] p=0,8900	-1,40% [-21,20%; 18,40%] p=0,8898	0,81 [0,43; 1,51] p=0,5007
Appetitlosigkeit – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
Appetitlosigkeit – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	0	NA [NA; NA]	0	NA [NA; NA]	1,25 [0,81; 1,91] p=0,3130	1,16 [0,87; 1,55] p=0,3142	4,80% [-4,50%; 14,10%] p=0,3137	1,14 [0,80; 1,63] p=0,4662
Appetitlosigkeit – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0048								
anomal	24/51 (47,1%)	9,27 [1,91; NA]	14/55 (25,5%)	NA [23,72; NA]	2,60 [1,15; 5,90] p=0,0211	1,85 [1,08; 3,17] p=0,0251	21,60% [3,70%; 39,50%] p=0,0180	2,02 [1,04; 3,91] p=0,0371
normal	9/44 (20,5%)	NA [NA; NA]	19/52 (36,5%)	NA [2,89; NA]	0,45 [0,18; 1,13] p=0,0857	0,56 [0,28; 1,11] p=0,0964	-16,10% [-33,80%; 1,60%] p=0,0749	0,46 [0,21; 1,03] p=0,0581
Obstipation – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
Obstipation – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	106/195 (54,4%)	12,26 [3,88; 22,11]	91/193 (47,2%)	6,14 [3,29; 26,12]	1,33 [0,89; 1,98] p=0,1638	1,15 [0,94; 1,40] p=0,1640	7,10% [-2,90%; 17,00%] p=0,1622	1,00 [0,68; 1,47] p=0,9891

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Obstipation – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0191								
<65	25/108 (23,1%)	NA [NA; NA]	28/97 (28,9%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,40; 1,39] p=0,3517	0,80 [0,50; 1,28] p=0,3515	-5,70% [-17,70%; 6,30%] p=0,3513	0,68 [0,40; 1,16] p=0,1589
≥65	31/87 (35,6%)	NA [3,75; NA]	23/96 (24,0%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,93; 3,34] p=0,0846	1,49 [0,94; 2,34] p=0,0871	11,70% [-1,50%; 24,90%] p=0,0830	1,69 [0,99; 2,90] p=0,0560

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FISH: Fluoreszenz In Situ Hybridisierung; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; t: Translokation; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktionsstatus zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0069. In der Kategorie *<60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,03 [1,26; 3,27]; p=0,0034). In der Kategorie *≥60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,02 [0,74; 1,38]; p=0,9222). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0381. In der Kategorie *<65* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,37 [0,90; 2,09]; p=0,1443). In der Kategorie *≥65* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,69 [0,42; 1,15]; p=0,1571). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *t(11;14) (FISH)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0033. In der Kategorie *anomal* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,84 [0,90; 3,77]; p=0,0942). In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,44 [0,23; 0,83]; p=0,0121). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dyspnoe – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Gewicht zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0352 In der Kategorie *≤65 kg* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,45 [0,86; 2,46]; p=0,1626). In der Kategorie *>65 kg bis 85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,60; 1,61]; p=0,9410). In der Kategorie *>85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,11 [1,53; 6,31]; p=0,017). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Gewicht zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0373. In der Kategorie *≤65 kg* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,82 [0,50; 1,34]; p=0,4239). In der Kategorie *>65 kg bis 85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,20 [0,75; 1,91]; p=0,4594). In der Kategorie *>85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,35 [1,18; 4,69]; p=0,0157). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *t(11;14) (FISH)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0433. In der Kategorie *anomal* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,93 [1,04; 3,57]; p=0,0358). In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,81 [0,43; 1,51]; p=0,5007). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Obstipation – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0191. In der Kategorie *<65* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,68 [0,40; 1,16]; p=0,1589). In der Kategorie *≥65* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,69 [0,99; 2,90]; p=0,0560). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

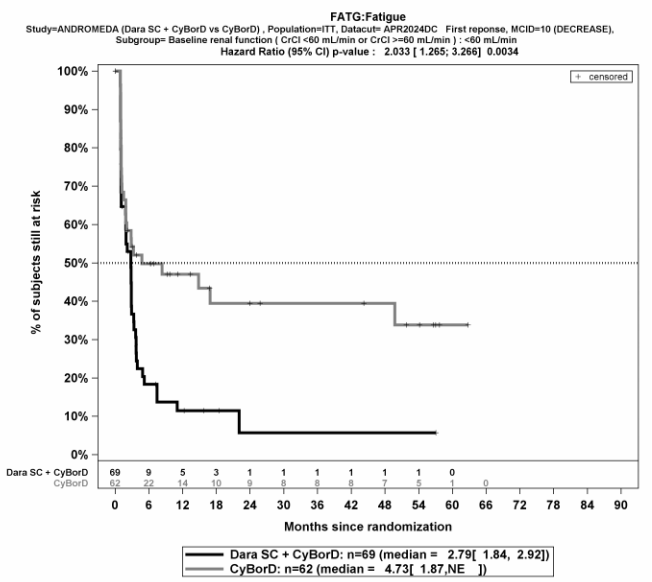


Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Nierenfunktionsstatus zu Baseline*, Kategorie <60 ml/min, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

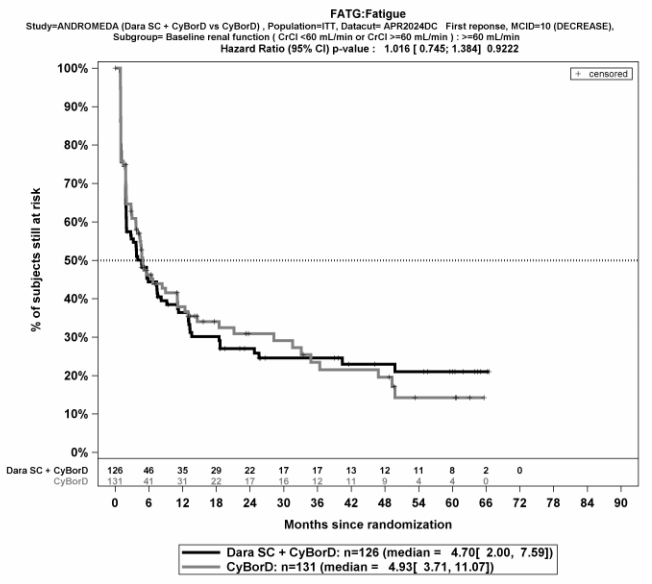


Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Nierenfunktionsstatus zu Baseline*, Kategorie *≥60 ml/min*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

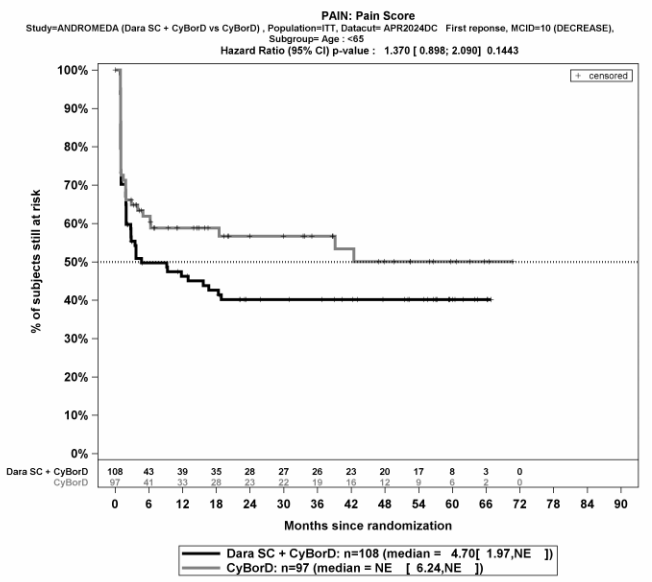


Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Alter*, Kategorie *<65*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

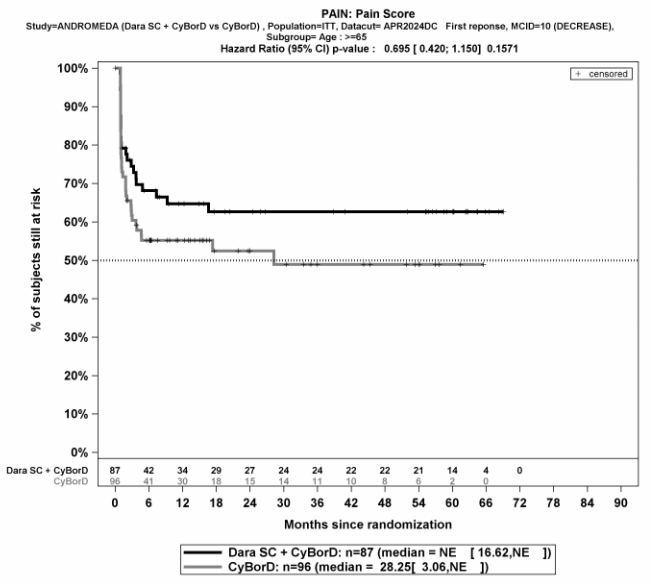


Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurven für den *Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Alter*, Kategorie *≥65*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

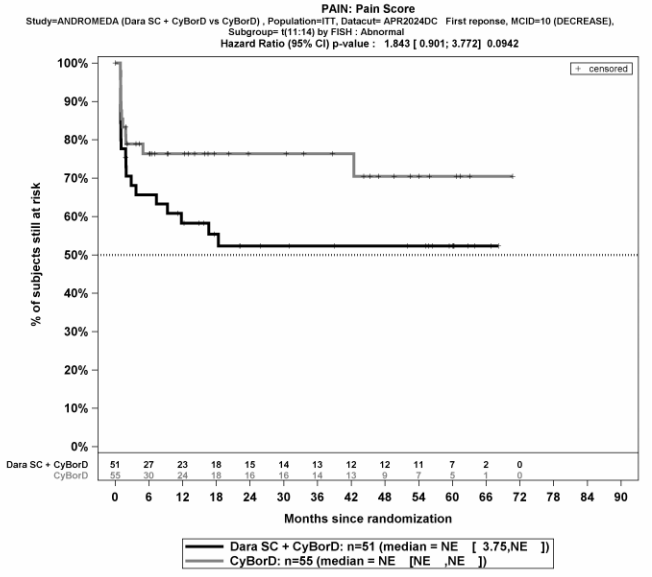


Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *t(11;14) (FISH)*, Kategorie *anomal*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

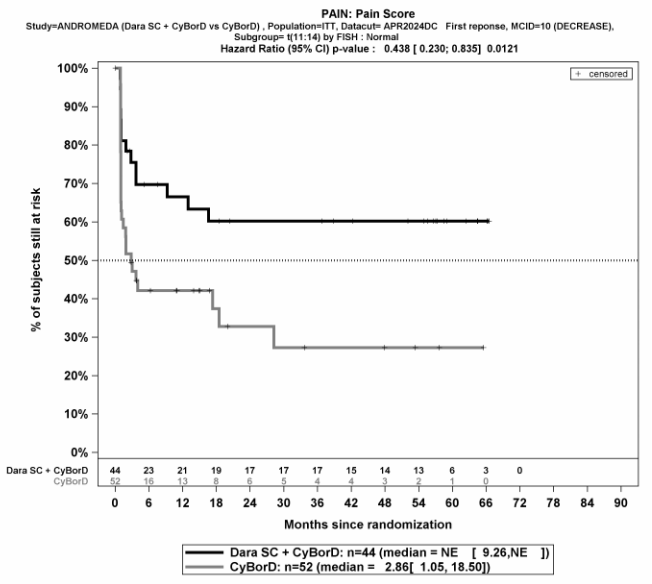


Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *t(11;14) (FISH)*, Kategorie *normal*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

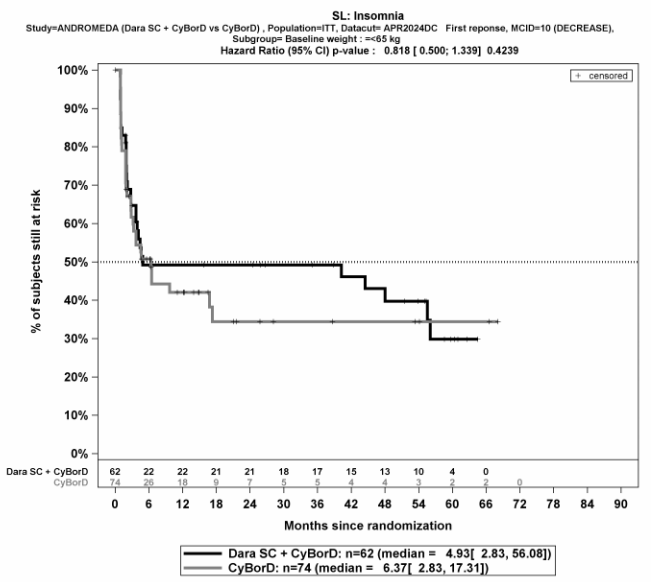


Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *≤65 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

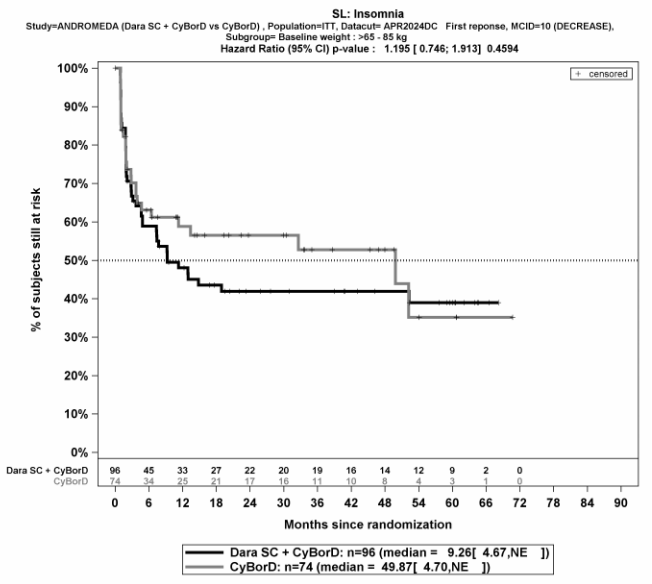


Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte e*, Subgruppe: *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *>65 kg bis 85 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

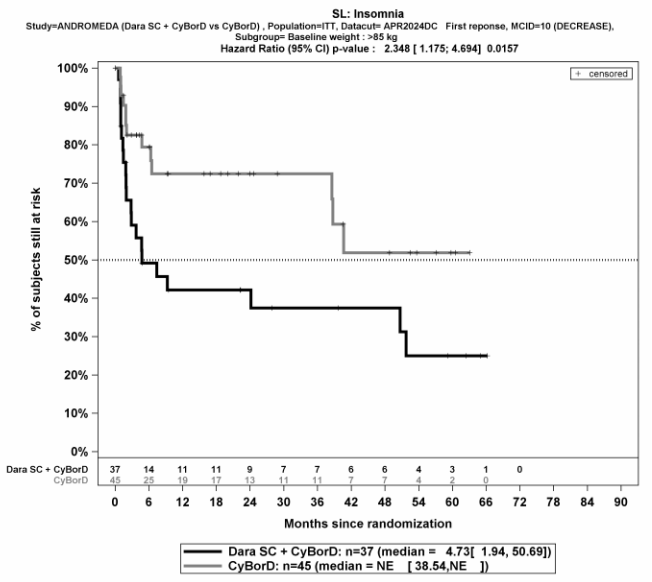


Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *>85 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

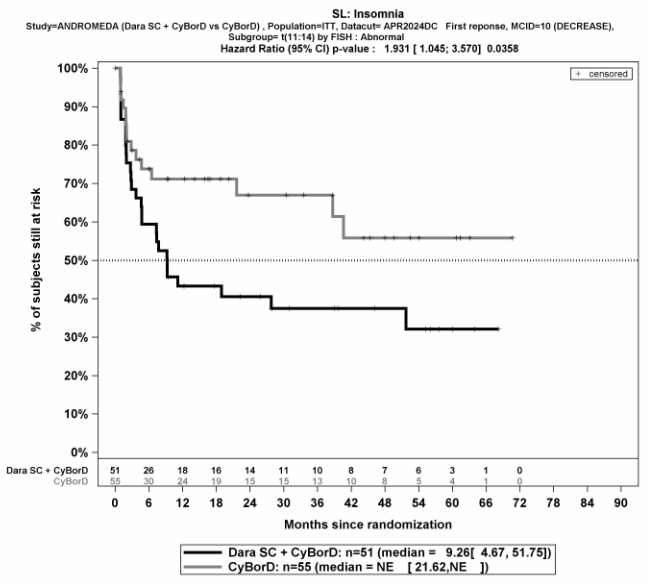


Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *t(11;14) (FISH)*, Kategorie *anomal*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

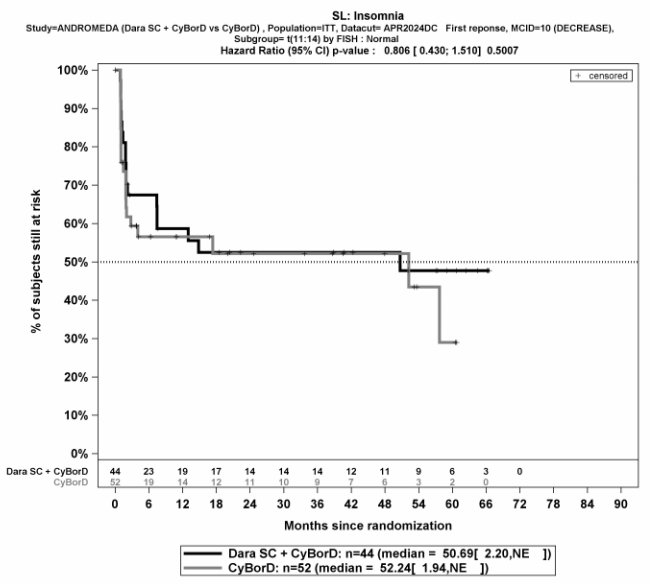


Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *t(11;14) (FISH)*, Kategorie *normal*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

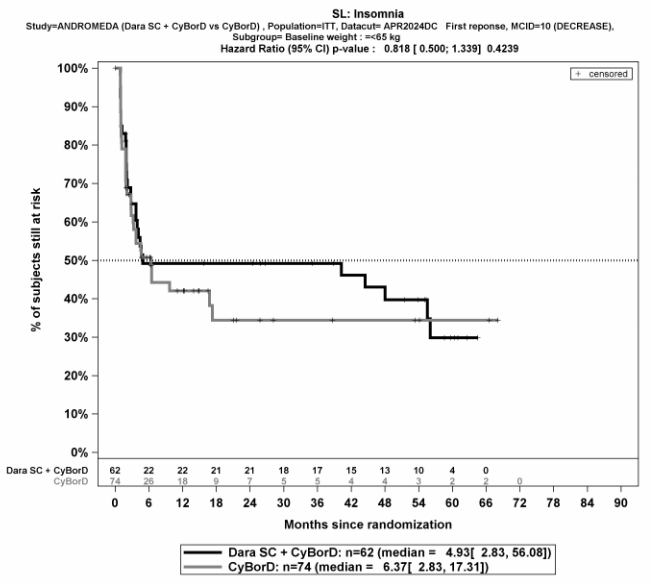


Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *≤65 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

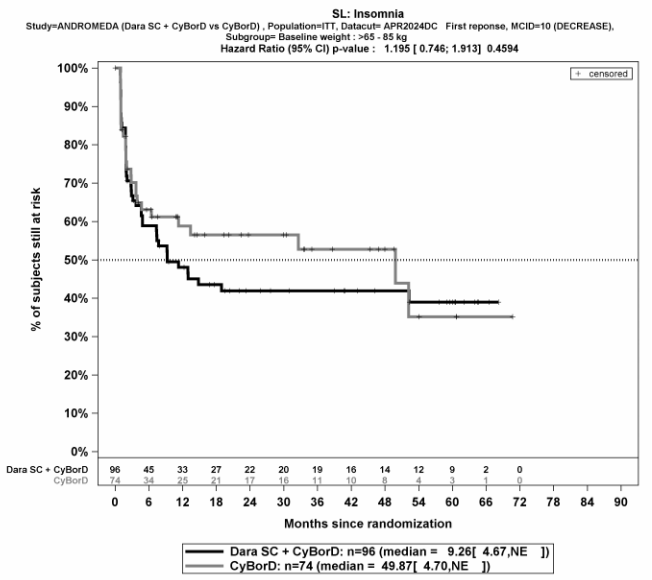


Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *>65 kg bis 85 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

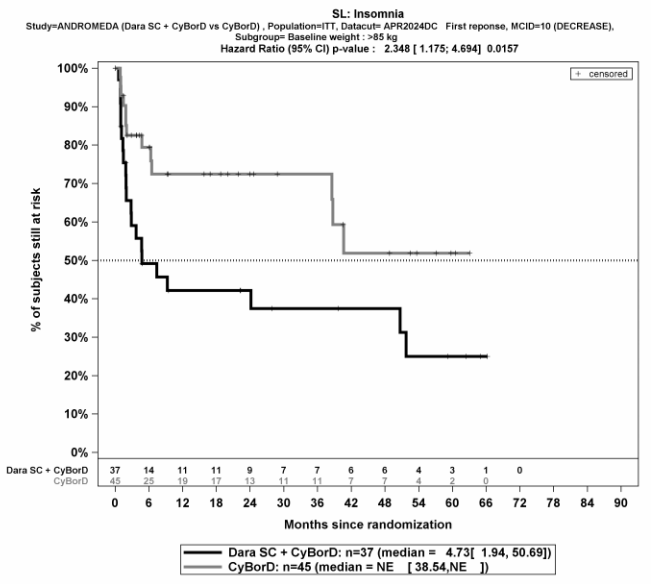


Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *>85 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

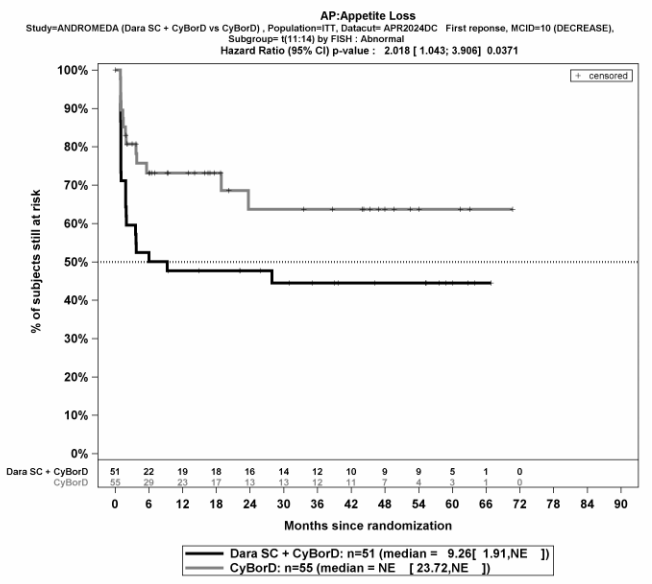


Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *t(11;14) (FISH)*, Kategorie *anomal*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

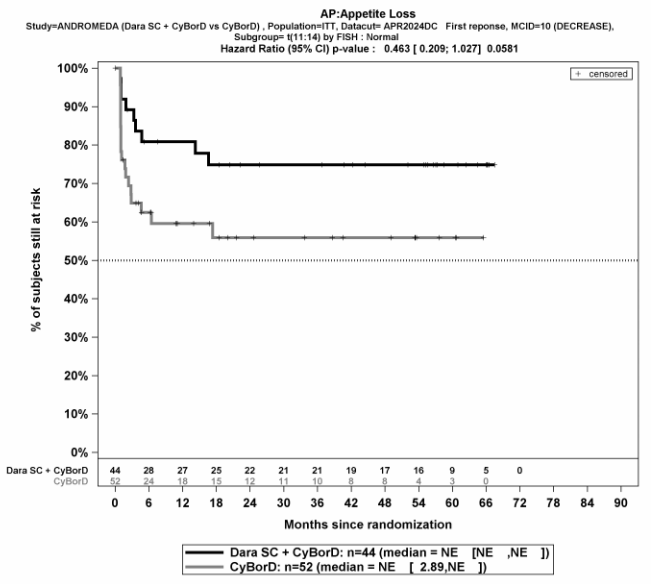


Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *t(11;14) (FISH)*, Kategorie *normal*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

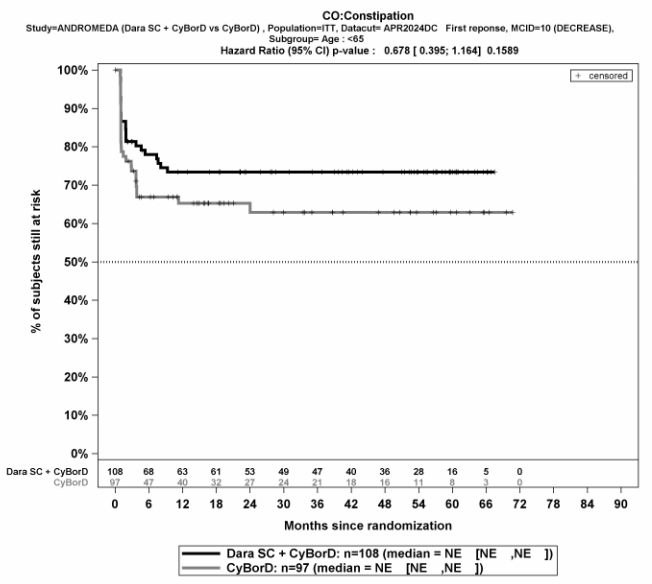


Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Alter*, Kategorie *<65*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

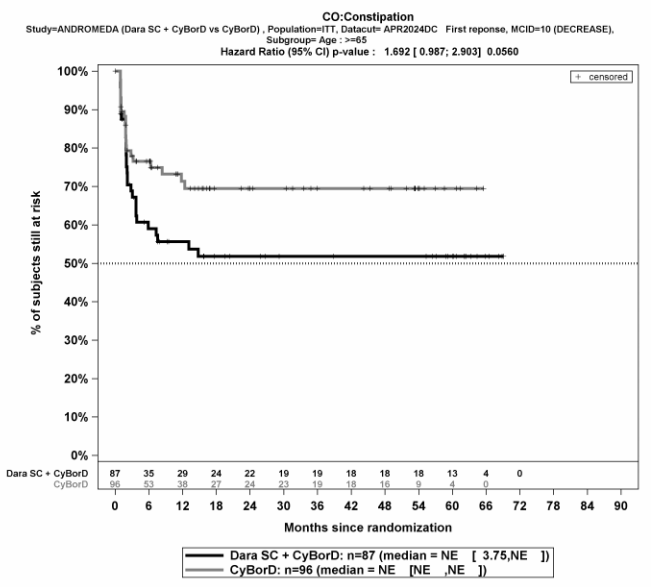


Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *Alter*, Kategorie *≥65,* ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

EORTC QLQ-C30 Einzelitems –Verschlechterung– MCID ≥10 Punkte

Tabelle 4-121: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Einzelitems – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	87/195 (44,6%)	13,08 [8,77; 60,06]	88/193 (45,6%)	11,07 [4,73; 29,93]	0,95 [0,64; 1,43] p=0,8209	0,97 [0,79; 1,21] p=0,8198	-1,10% [-11,00%; 8,70%] p=0,8201	0,83 [0,62; 1,13] p=0,2355
Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0347								
≤65 kg	28/62 (45,2%)	13,11 [7,49; NA]	37/74 (50,0%)	6,70 [2,86; 22,60]	0,82 [0,42; 1,62] p=0,5751	0,90 [0,63; 1,29] p=0,5758	-4,80% [-21,70%; 12,00%] p=0,5731	0,63 [0,38; 1,04] p=0,0686
>65 kg bis 85 kg	10/37 (27,0%)	NA [7,49; NA]	22/45 (48,9%)	11,53 [2,86; NA]	0,39 [0,15; 0,98] p=0,0447	0,55 [0,30; 1,01] p=0,0560	-21,90% [-42,30%; -1,40%] p=0,0361	0,47 [0,22; 0,99] p=0,0466
>85 kg	10/37 (27,0%)	NA [7,49; NA]	22/45 (48,9%)	11,53 [2,86; NA]	0,39 [0,15; 0,98] p=0,0447	0,55 [0,30; 1,01] p=0,0560	-21,90% [-42,30%; -1,40%] p=0,0361	0,47 [0,22; 0,99] p=0,0466

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	114/195 (58,5%)	3,88 [2,23; 9,27]	113/193 (58,5%)	2,86 [1,94; 3,75]	1,01 [0,67; 1,51] p=0,9766	1,00 [0,85; 1,18] p=0,9764	0,10% [-9,50%; 9,80%] p=0,9764	0,89 [0,68; 1,16] p=0,3821
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline; Interaktion: p=0,0327								
Mayo-Stadium I	44/72 (61,1%)	1.91 [1,12; 3,88]	40/70 (57,1%)	2,76 [1,15; 3,81]	1,18 [0,60; 2,30] p= 0,6318	1,07 [0,81; 1,41] p= 0,6311	4,0% [-12,2%; 20,1%] p=0,6303	0,94 [0,61; 1,45] p=0,7806
Mayo-Stadium II	46/76 (60,5%)	3,75 [1,94; 9,27]	43/80 (53,8%)	3,29 [2,83; 26,12]	1,32 [0,70; 2,49] p= 0,3943	1,13 [0,86; 1,48] p=0.3932	6,8% [-8,7%; 22,3%] p=0,3914	1,14 [0,75; 1,73] p=0,5444
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	44/72 (61,1%)	1,91 [1,12; 3,88]	40/70 (57,1%)	2,76 [1,15; 3,81]	1,18 [0,60; 2,30] p=0,6318	1,07 [0,81; 1,41] p=0,6311	4,0% [-12,2%; 20,1%] p=0,6303	0,94 [0,61; 1,45] p=0,7806
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0086								
0	50/90 (55,6%)	4,89 [2,86; 42,32]	50/71 (70,4%)	2,79 [1,87; 3,75]	0,53 [0,27; 1,01] p=0,0543	0,79 [0,62; 1,00] p=0,0513	-14,90% [-29,60%; -0,10%] p=0,0485	0,57 [0,39; 0,86] p=0,0065
≥1	64/105 (61,0%)	2,86 [1,87; 7,46]	63/122 (51,6%)	3,29 [1,97; 4,73]	1,46 [0,86; 2,48] p=0,1597	1,18 [0,94; 1,49] p=0,1578	9,30% [-3,60%; 22,20%] p=0,1562	1,16 [0,82; 1,64] p=0,4085

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
a: Analyse-Population: ITT-Population.								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.								
c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.								
Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.								
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)								

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Gewicht zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0347. In der Kategorie *≤65 kg* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,63 [0,38; 1,04]; p=0,0686). In der Kategorie *>65 kg bis 85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,47 [0,22; 0,99]; p=0,0466). In der Kategorie *>85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,47 [0,22; 0,99]; p=0,0466). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0327. In der Kategorie *Mayo-Stadium I* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,61; 1,45]; p=0,7806). In der Kategorie *Mayo-Stadium II* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [075; 1,73]; p=0,5444). In der Kategorie *Mayo-Stadium IIIa/IIIb* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,61; 1,45]; p=0,7806). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0086. In der Kategorie *0* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,57 [0,39; 0,86]; p=0,0065). In der Kategorie *≥1* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,16 [0,82; 1,64]; p=0,4085). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

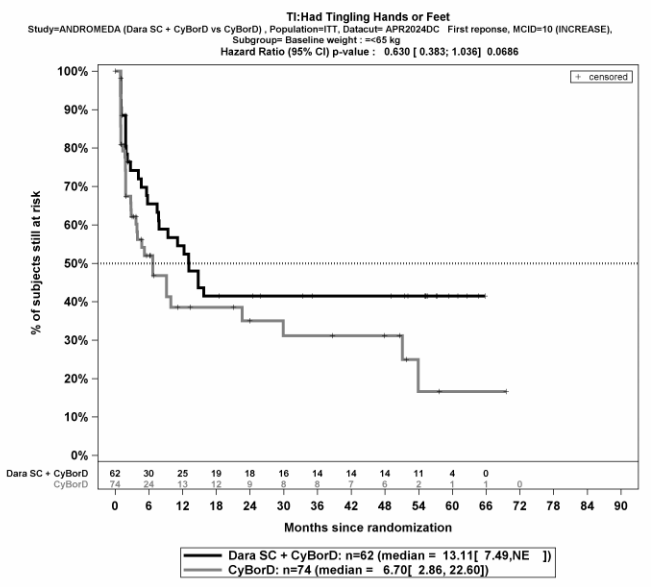


Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *≤65 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

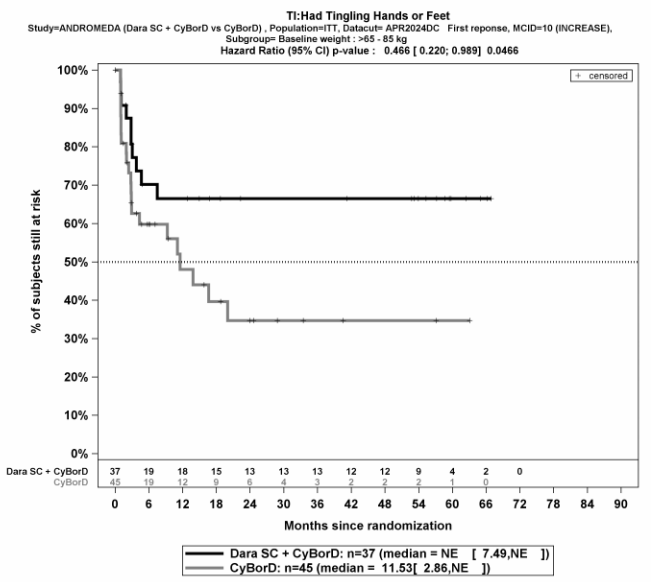


Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *>65 kg bis 85 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

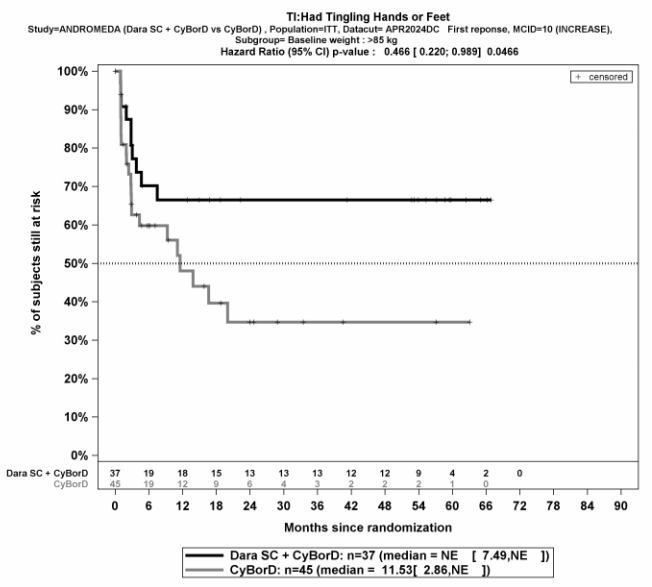


Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *>85 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

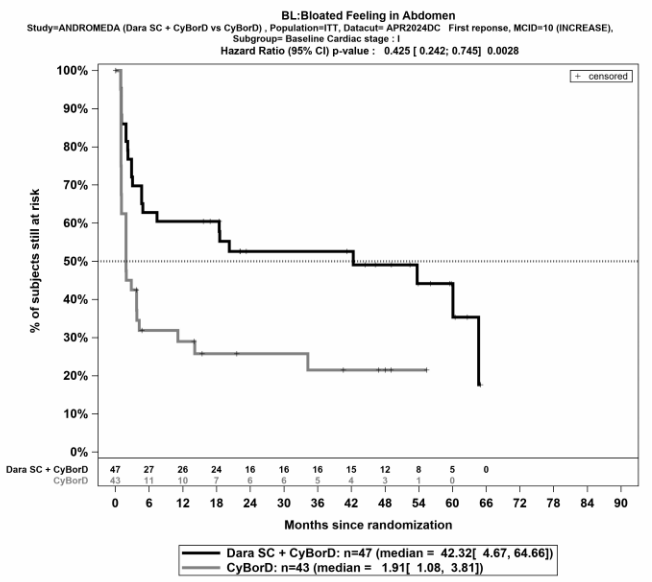


Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium I*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

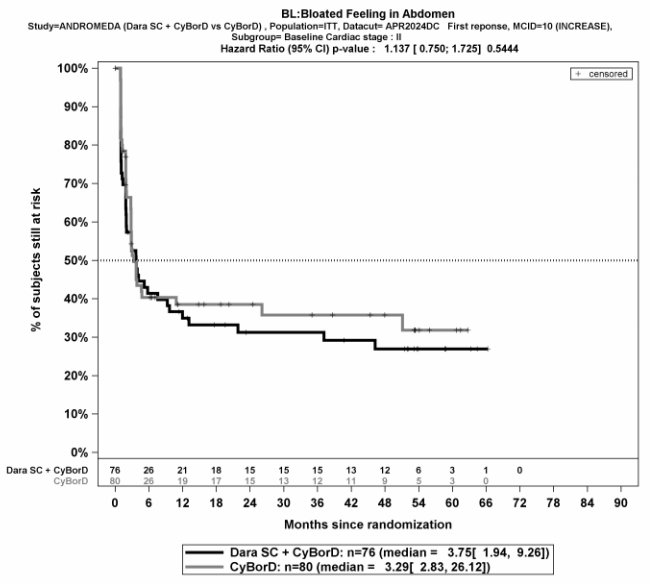


Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium II*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

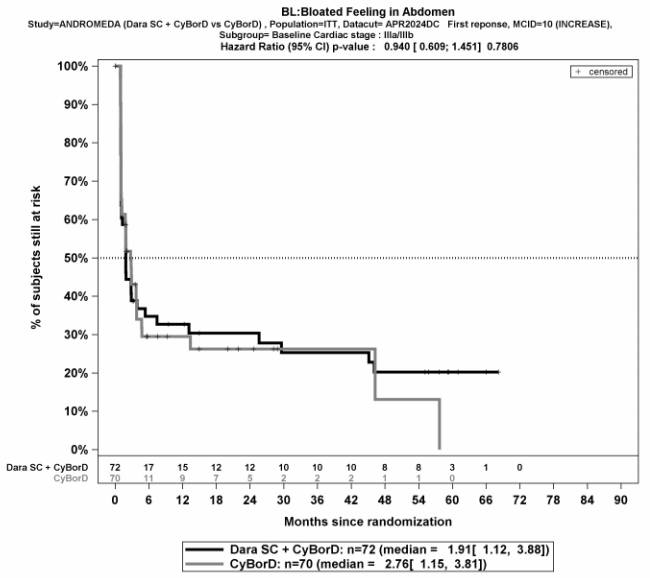


Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Kardiales Stadium zu Baseline*, Kategorie *Mayo-Stadium IIIa/IIIb*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

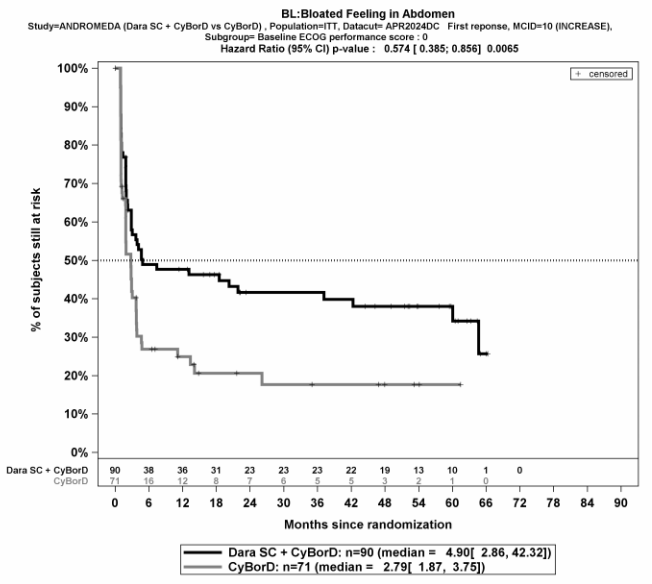


Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte e,* Subgruppe: *ECOG-PS zu Baseline,* Kategorie *0,* ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

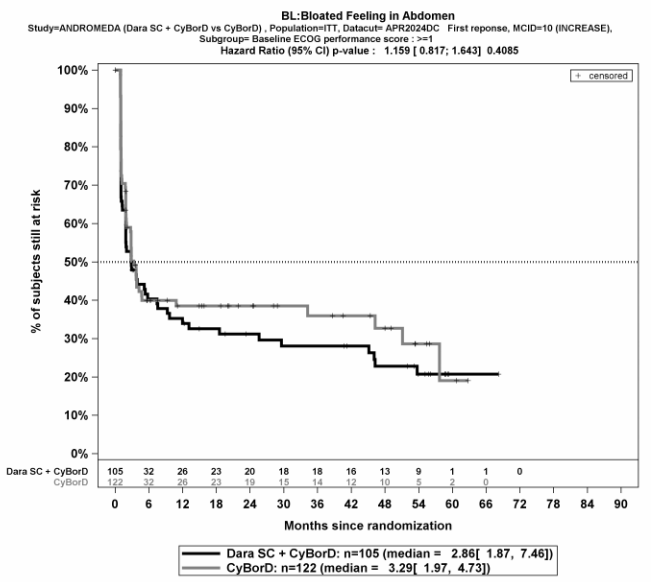


Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *ECOG-PS zu Baseline,* Kategorie *≥1,* ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

EORTC QLQ-C30 Einzelitems –Verbesserung– MCID ≥10 Punkte

Tabelle 4-122: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Einzelitems – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	54/195 (27,7%)	NA [NA; NA]	61/193 (31,6%)	NA [23,36; NA]	0,82 [0,53; 1,28] p=0,3907	0,87 [0,64; 1,19] p=0,3908	-4,00% [-13,10%; 5,10%] p=0,3889	0,81 [0,56; 1,17] p=0,2530
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0256								
Hochrisiko	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	8/19 (42,1%)	6,44 [1,05; NA]	0,09 [0,01; 0,79] p=0,0135	0,14 [0,02; 1,00] p=0,0506	-36,20% [-61,10%; -11,40%] p=0,0043	0,10 [0,01; 0,76] p=0,0268
Standardrisiko	40/138 (29,0%)	NA [NA; NA]	46/147 (31,3%)	NA [23,36; NA]	0,90 [0,54; 1,49] p=0,6721	0,93 [0,65; 1,32] p=0,6719	-2,30% [-13,00%; 8,30%] p=0,6712	0,86 [0,56; 1,31] p=0,4783
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	90/195 (46,2%)	9,49 [5,55; 33,22]	85/193 (44,0%)	9,72 [4,60; NA]	1,09 [0,73; 1,62] p=0,6853	1,05 [0,84; 1,30] p=0,6853	2,10% [-7,90%; 12,00%] p=0,6853	0,94 [0,69; 1,27] p=0,6671

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0145								
männlich	53/108 (49,1%)	9,27 [4,63; 33,22]	46/117 (39,3%)	22,31 [8,44; NA]	1,49 [0,88; 2,52] p=0,1416	1,25 [0,93; 1,68] p=0,1420	9,80% [-3,20%; 22,70%] p=0,1392	1,28 [0,86; 1,90] p=0,2209
weiblich	37/87 (42,5%)	13,14 [5,52; NA]	39/76 (51,3%)	3,32 [1,91; 6,70]	0,70 [0,38; 1,30] p=0,2634	0,83 [0,60; 1,15] p=0,2618	-8,80% [-24,10%; 6,50%] p=0,2604	0,60 [0,38; 0,95] p=0,0289
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0262								
anomal	31/51 (60,8%)	5,62 [2,99; 9,36]	21/55 (38,2%)	NA [2,76; NA]	2,51 [1,15; 5,49] p=0,0206	1,59 [1,06; 2,38] p=0,0234	22,60% [4,00%; 41,20%] p=0,0170	1,60 [0,92; 2,79] p=0,0954
normal	19/44 (43,2%)	26,02 [3,75; NA]	27/52 (51,9%)	3,75 [1,91; 16,59]	0,70 [0,31; 1,58] p=0,3955	0,83 [0,54; 1,28] p=0,3987	-8,70% [-28,70%; 11,20%] p=0,3908	0,61 [0,34; 1,12] p=0,1108
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0324								
0	49/90 (54,4%)	4,70 [2,79; 13,14]	29/71 (40,8%)	23,16 [4,67; NA]	1,73 [0,92; 3,25] p=0,0875	1,33 [0,95; 1,87] p=0,0954	13,60% [-1,80%; 29,00%] p=0,0831	1,37 [0,86; 2,16] p=0,1820
≥1	41/105 (39,0%)	26,02 [7,52; NA]	56/122 (45,9%)	7,62 [2,89; 22,31]	0,76 [0,45; 1,28] p=0,2990	0,85 [0,63; 1,16] p=0,3018	-6,90% [-19,70%; 6,00%] p=0,2960	0,69 [0,46; 1,03] p=0,0681

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
a: Analyse-Population: ITT-Population.								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.								
c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.								
Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; 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; FISH: Fluoreszenz In Situ Hybridisierung; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; t: Translokation; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.								
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)								

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0256. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,10 [0,01; 0,76]; p=0,0268). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,56; 1,31]; p=0,4783). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0145. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,28 [0,86; 1,90]; p=0,2209). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,60 [0,38; 0,95]; p=0,0289). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *t(11;14) (FISH)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0262. In der Kategorie *anomal* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,60 [0,92; 2,79]; p=0,0954). In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,61 [0,34; 1,12]; p=0,1108). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* 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=1,37 [0,86; 2,16]; p=0,1820). In der Kategorie *≥1* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,69 [0,46; 1,03]; p=0,0681). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

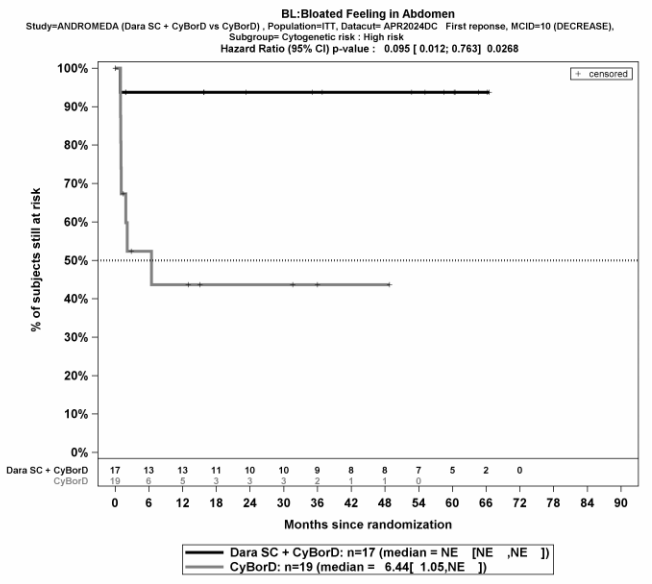


Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Hochrisiko*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

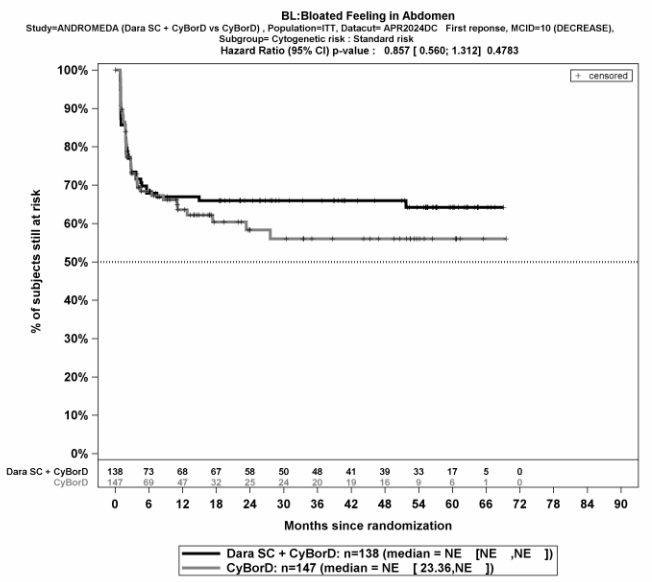


Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Völlegefühl im Bauch/Magen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Standardrisiko*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

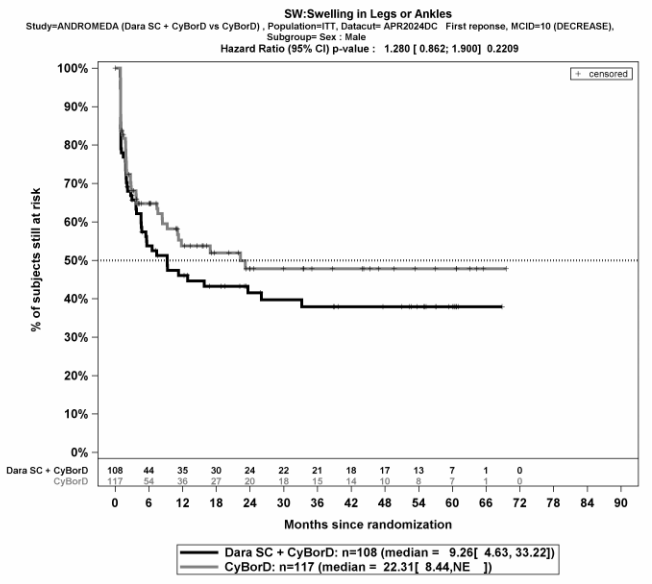


Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

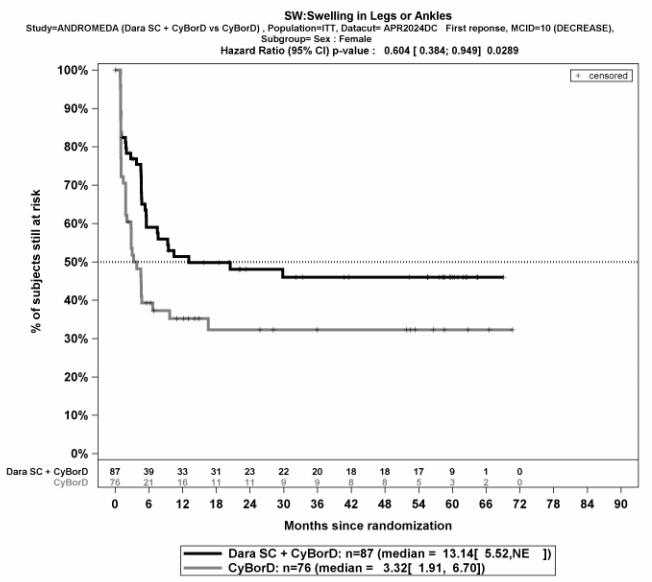


Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

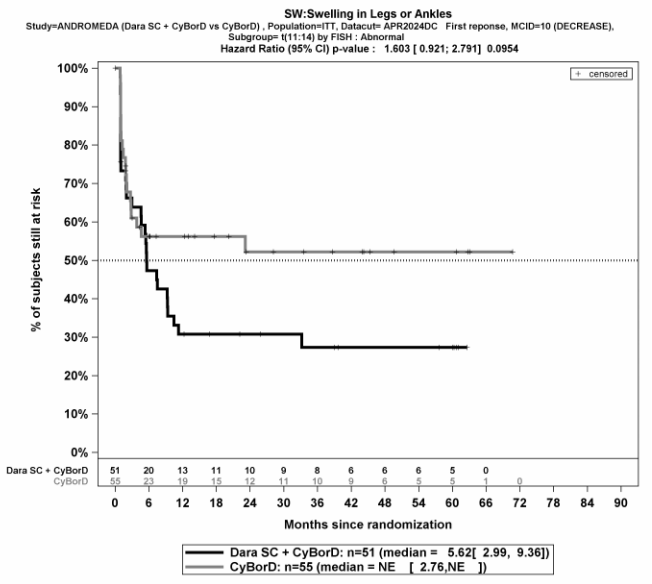


Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *t(11;14) (FISH)*, Kategorie *anomal*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

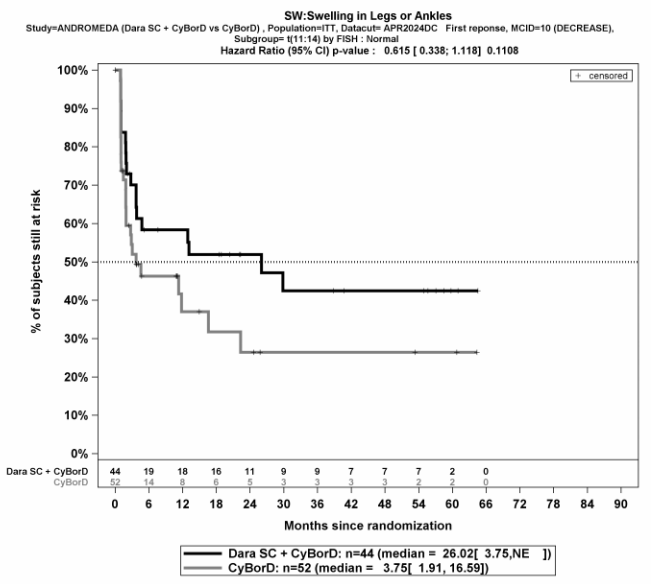


Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *t(11;14) (FISH)*, Kategorie *normal*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

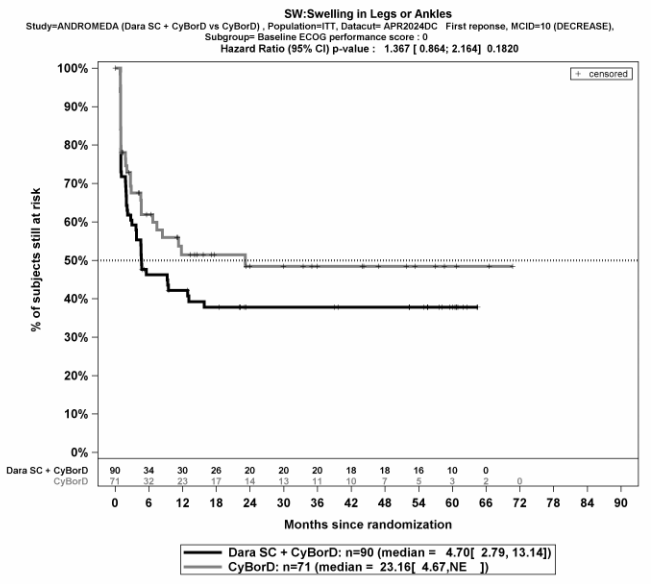


Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *ECOG-PS zu Baseline*, Kategorie *0,* ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

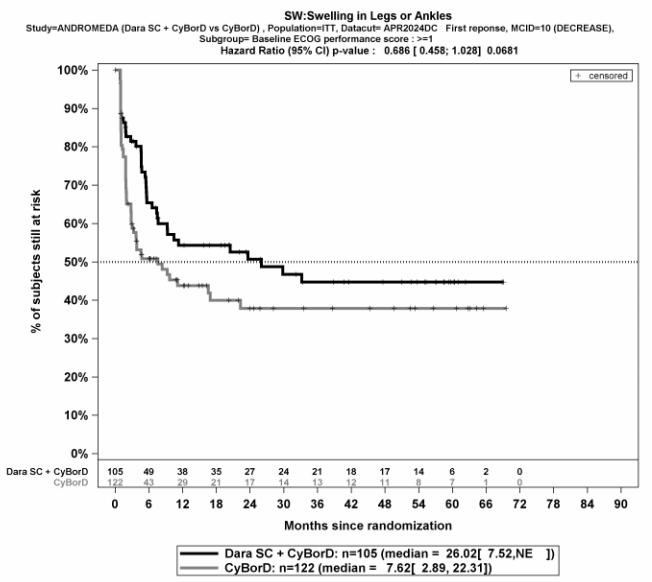


Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *ECOG-PS zu Baseline*, Kategorie *≥1*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte

Tabelle 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	107/195 (54,9%)	4,70 [2,96; 7,42]	114/193 (59,1%)	2,89 [2,37; 3,78]	0,85 [0,57; 1,26] p=0,4134	0,93 [0,78; 1,11] p=0,4146	-4,10% [-14,00%; 5,80%] p=0,4150	0,82 [0,63; 1,08] p=0,1581
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0111								
≤65 kg	31/62 (50,0%)	5,82 [3,75; 49,77]	45/74 (60,8%)	2,83 [1,91; 3,75]	0,64 [0,33; 1,27] p=0,2077	0,82 [0,60; 1,12] p=0,2142	-10,80% [-27,50%; 5,90%] p=0,2043	0,56 [0,35; 0,90] p=0,0158
>65 kg bis 85 kg	59/96 (61,5%)	2,79 [1,94; 5,13]	39/74 (52,7%)	4,27 [2,79; 14,62]	1,43 [0,77; 2,65] p=0,2534	1,17 [0,89; 1,52] p=0,2605	8,80% [-6,20%; 23,70%] p=0,2517	1,23 [0,82; 1,85] p=0,3099
>85 kg	17/37 (45,9%)	7,42 [2,96; NA]	30/45 (66,7%)	2,83 [1,91; 3,78]	0,42 [0,17; 1,04] p=0,0606	0,69 [0,46; 1,03] p=0,0723	-20,70% [-41,90%; 0,40%] p=0,0549	0,45 [0,24; 0,84] p=0,0117

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	114/195 (58,5%)	5,58 [4,14; 9,23]	111/193 (57,5%)	3,81 [2,83; 4,76]	1,04 [0,69; 1,55] p=0,8615	1,01 [0,86; 1,20] p=0,8610	0,90% [-9,00%; 10,70%] p=0,8611	NA [NA; NA] NA
Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0104								
Liste A	90/147 (61,2%)	5,52 [3,75; 9,17]	79/146 (54,1%)	4,67 [2,99; 6,57]	1,34 [0,84; 2,13] p=0,2186	1,13 [0,93; 1,38] p=0,2194	7,10% [-4,20%; 18,40%] p=0,2166	0,99 [0,73; 1,34] p=0,9506
Liste B	24/48 (50,0%)	7,42 [2,79; NA]	32/47 (68,1%)	1,97 [1,91; 4,21]	0,47 [0,20; 1,08] p=0,0747	0,73 [0,52; 1,04] p=0,0786	-18,10% [-37,50%; 1,30%] p=0,0682	0,49 [0,28; 0,84] p=0,0101
Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0192								
Hochrisiko	9/17 (52,9%)	12,26 [1,91; NA]	13/19 (68,4%)	2,92 [0,95; 4,76]	0,52 [0,13; 2,02] p=0,3483	0,77 [0,45; 1,33] p=0,3540	-15,50% [-47,10%; 16,10%] p=0,3373	0,32 [0,13; 0,81] p=0,0169
Standardrisiko	82/138 (59,4%)	5,58 [3,61; 9,23]	82/147 (55,8%)	4,27 [2,92; 6,57]	1,16 [0,72; 1,86] p=0,5353	1,06 [0,87; 1,30] p=0,5344	3,60% [-7,80%; 15,10%] p=0,5342	0,92 [0,67; 1,25] p=0,5824

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	125/195 (64,1%)	2,79 [1,94; 3,09]	114/193 (59,1%)	2,86 [1,97; 3,75]	1,25 [0,83; 1,89] p=0,2810	1,09 [0,93; 1,27] p=0,2813	5,30% [-4,30%; 14,90%] p=0,2812	1,09 [0,84; 1,41] p=0,5205
Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0393								
≤65 kg	36/62 (58,1%)	4,67 [2,60; 22,64]	45/74 (60,8%)	2,79 [1,38; 3,71]	0,89 [0,45; 1,77] p=0,7461	0,95 [0,72; 1,26] p=0,7460	-2,70% [-19,30%; 13,80%] p=0,7453	0,72 [0,46; 1,12] p=0,1498
>65 kg bis 85 kg	64/96 (66,7%)	1,97 [1,81; 2,83]	38/74 (51,4%)	3,81 [2,79; 13,44]	1,90 [1,02; 3,53] p=0,0439	1,30 [1,00; 1,69] p=0,0518	15,30% [0,50%; 30,10%] p=0,0423	1,56 [1,05; 2,34] p=0,0291
>85 kg	25/37 (67,6%)	2,00 [1,08; 40,38]	31/45 (68,9%)	2,14 [1,84; 4,24]	0,94 [0,37; 2,39] p=0,8988	0,98 [0,73; 1,32] p=0,8984	-1,30% [-21,60%; 18,90%] p=0,8983	0,85 [0,49; 1,47] p=0,5638
Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0248								
Liste A	97/147 (66,0%)	2,60 [1,94; 3,06]	82/146 (56,2%)	3,68 [2,79; 4,24]	1,51 [0,94; 2,43] p=0,0852	1,18 [0,98; 1,41] p=0,0867	9,80% [-1,30%; 20,90%] p=0,0831	1,24 [0,92; 1,67] p=0,1515

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Liste B	28/48 (58,3%)	4,01 [1,08; 40,38]	32/47 (68,1%)	1,84 [1,05; 2,83]	0,66 [0,28; 1,52] p=0,3271	0,86 [0,63; 1,17] p=0,3268	-9,80% [-29,00%; 9,50%] p=0,3218	0,69 [0,42; 1,16] p=0,1636
Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0489								
I	26/39 (66,7%)	2,86 [1,08; 4,70]	21/36 (58,3%)	1,94 [1,08; 4,67]	1,43 [0,56; 3,65] p=0,4590	1,14 [0,80; 1,63] p=0,4600	8,30% [-13,50%; 30,20%] p=0,4551	0,89 [0,50; 1,58] p=0,6864
II	43/56 (76,8%)	1,87 [1,08; 2,10]	35/60 (58,3%)	3,75 [2,79; 11,53]	2,36 [1,06; 5,29] p=0,0351	1,32 [1,02; 1,70] p=0,0367	18,50% [1,80%; 35,10%] p=0,0300	1,80 [1,15; 2,82] p=0,0108
III	9/19 (47,4%)	3,27 [1,02; NA]	14/18 (77,8%)	2,00 [0,99; 23,95]	0,26 [0,06; 1,07] p=0,0601	0,61 [0,36; 1,04] p=0,0690	-30,40% [-60,00%; -0,90%] p=0,0437	0,66 [0,28; 1,53] p=0,3329

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Gewicht zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0111. In der Kategorie *≤65 kg* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,56 [0,35; 0,90]; p=0,0158). In der Kategorie *>65 kg bis 85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,23 [0,82; 1,85]; p=0,3099). In der Kategorie *>85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,45 [0,24; 0,84]; p=0,0117). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0104. In der Kategorie *Liste A* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,99 [0,73; 1,34]; p=0,9506). In der Kategorie *Liste B* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,49 [0,28; 0,84]; p=0,0101). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0192. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,32 [0,13; 0,81]; p=0,0169). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,92 [0,67; 1,25]; p=0,5824). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Gewicht zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0393. In der Kategorie *≤65 kg* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,72 [0,46; 1,12]; p=0,1498). In der Kategorie *>65 kg bis 85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,56 [1,05; 2,34]; p=0,0291). In der Kategorie *>85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,85 [0,49; 1,47]; p=0,5638). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0248. In der Kategorie *Liste A* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,24 [0,92; 1,67]; p=0,1515). In der Kategorie *Liste B* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,69 [0,42; 1,16]; p=0,1636). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Renales Stadium zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0489. In der Kategorie *I* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,50; 1,58]; p=0,6864). In der Kategorie *II* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,80 [1,15; 2,82]; p=0,0108). In der Kategorie *III* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,28; 1,53]; p=0,3329). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

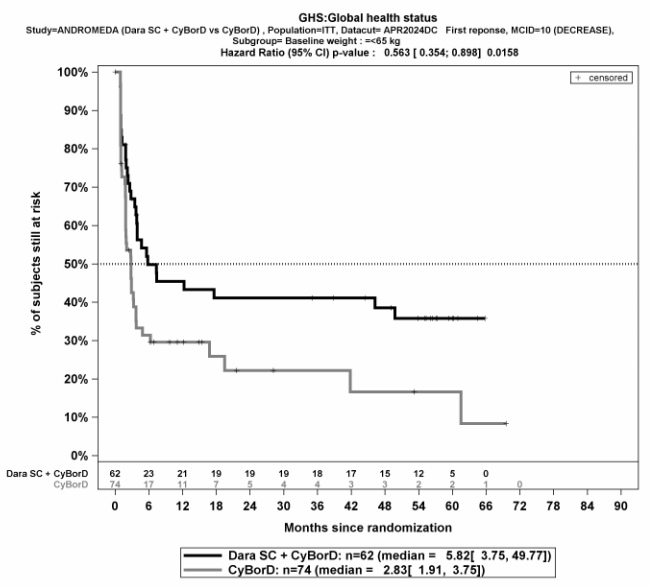


Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *≤65 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

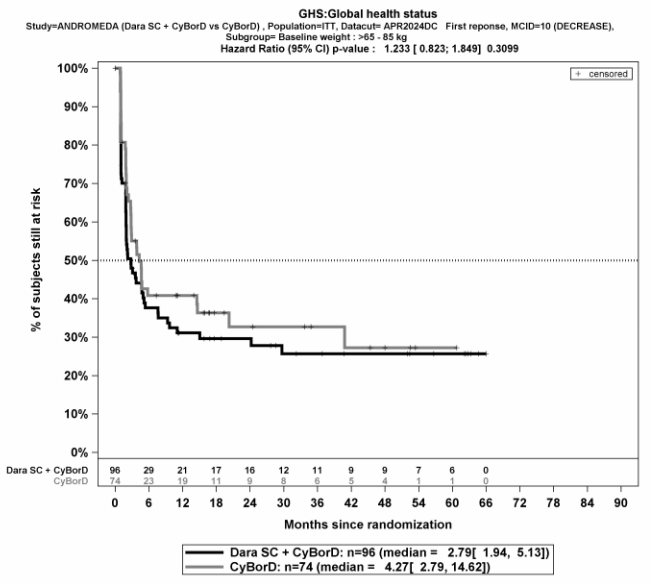


Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *>65 kg bis 85 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

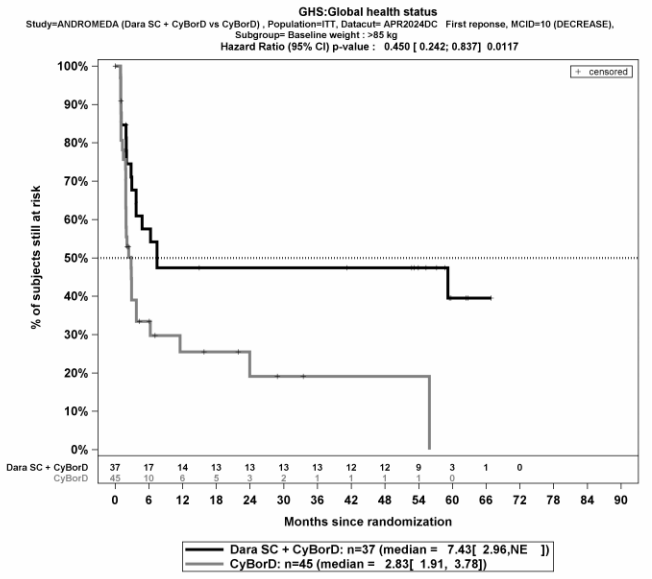


Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *>85 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

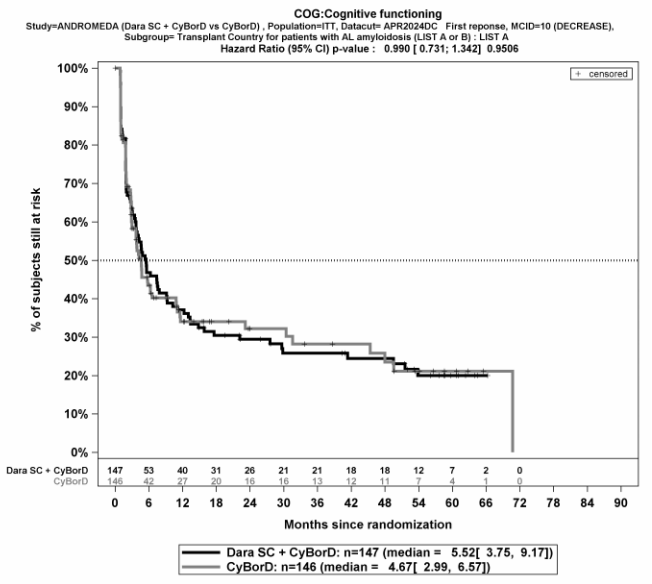


Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*, Kategorie *Liste A*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

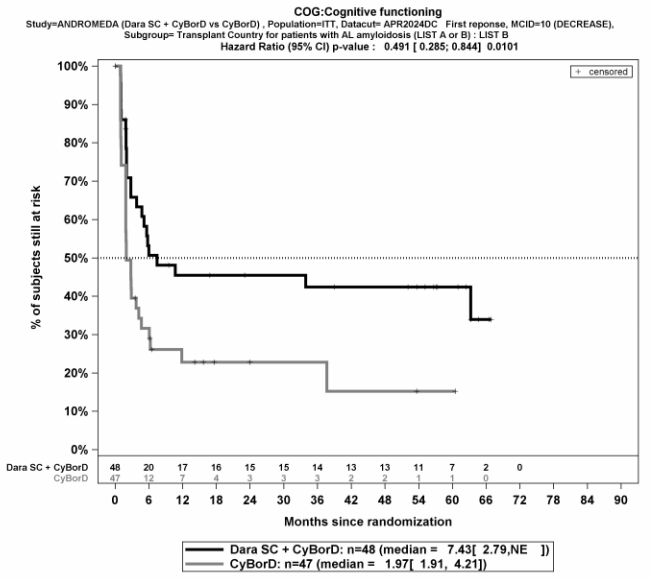


Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*, Kategorie Liste B, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

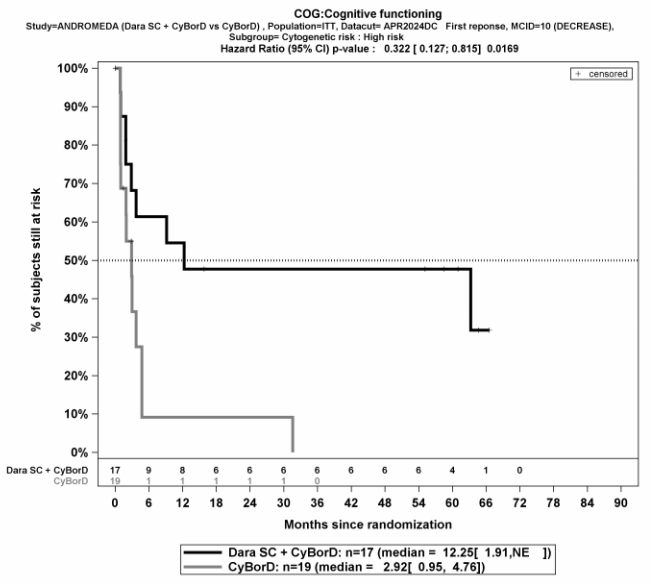


Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Hochrisiko*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

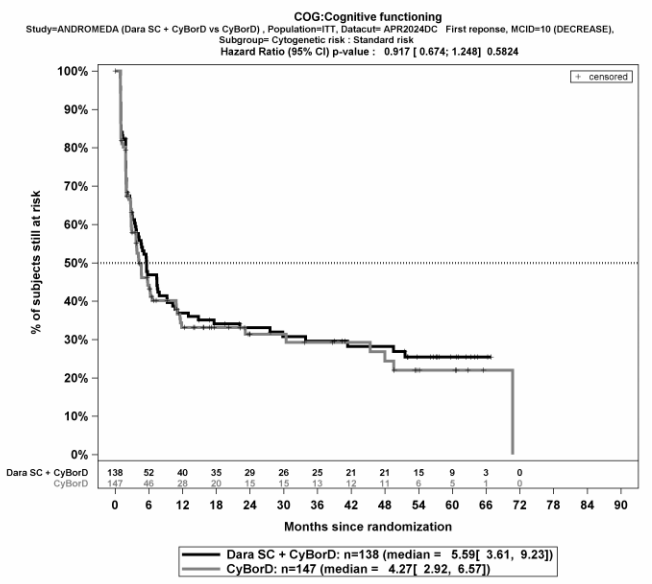


Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Standardrisiko*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

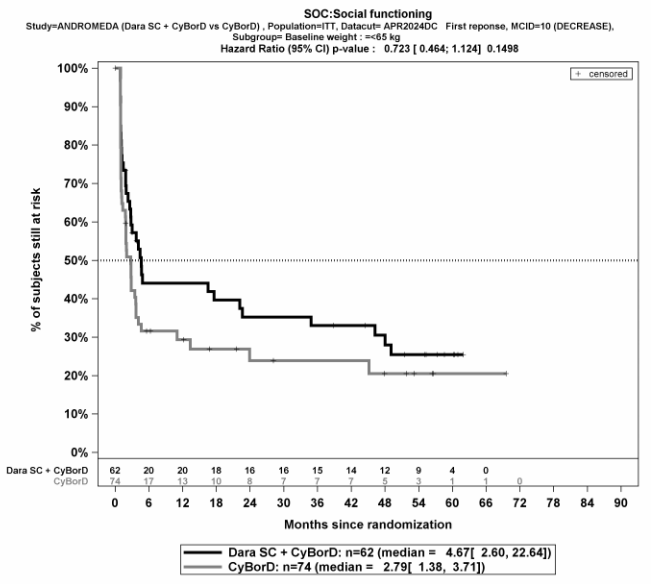


Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *≤65 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

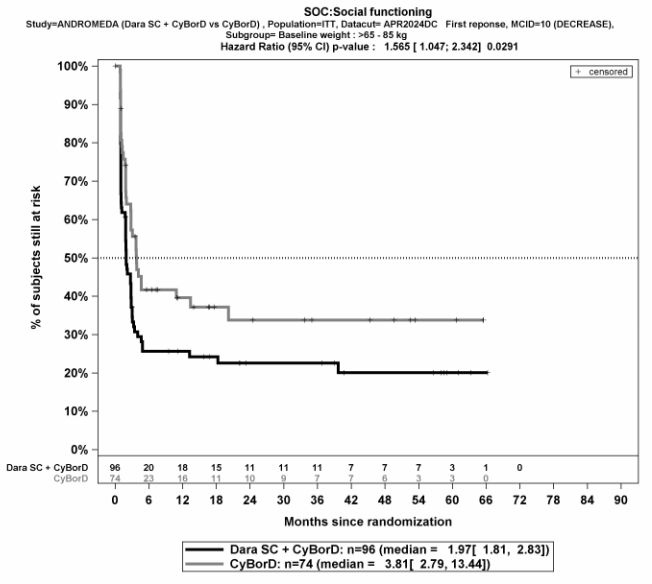


Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *>65 kg bis 85 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

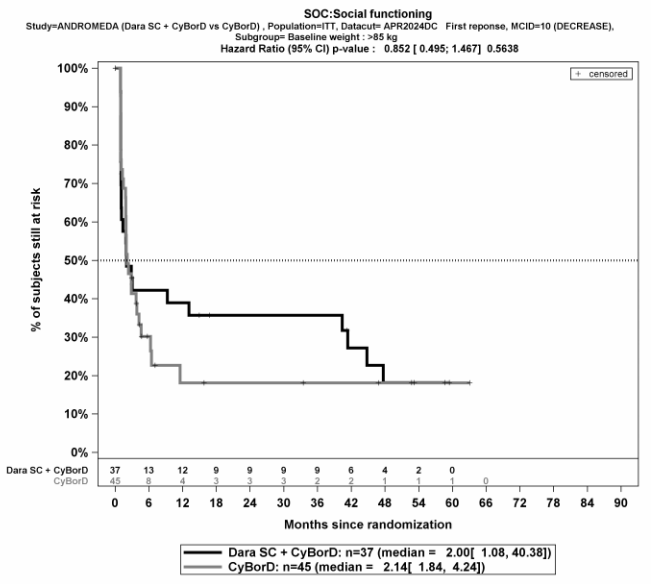


Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *Gewicht zu Baseline,* Kategorie *>85 kg,* ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

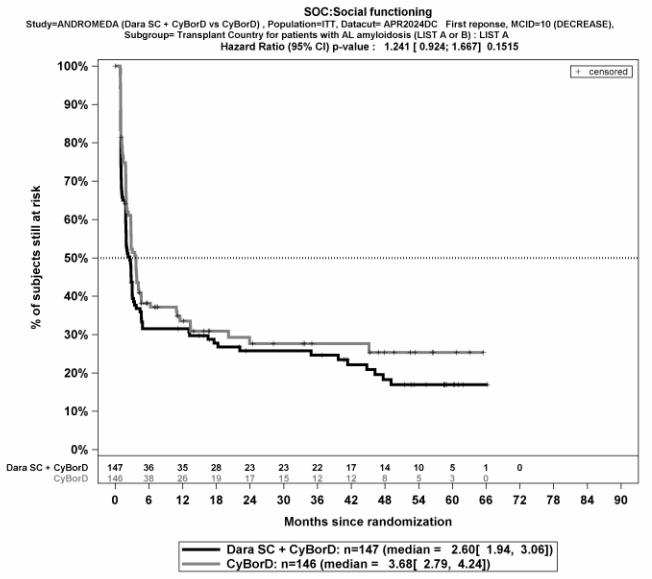


Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten,* Kategorie *Liste A,* ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

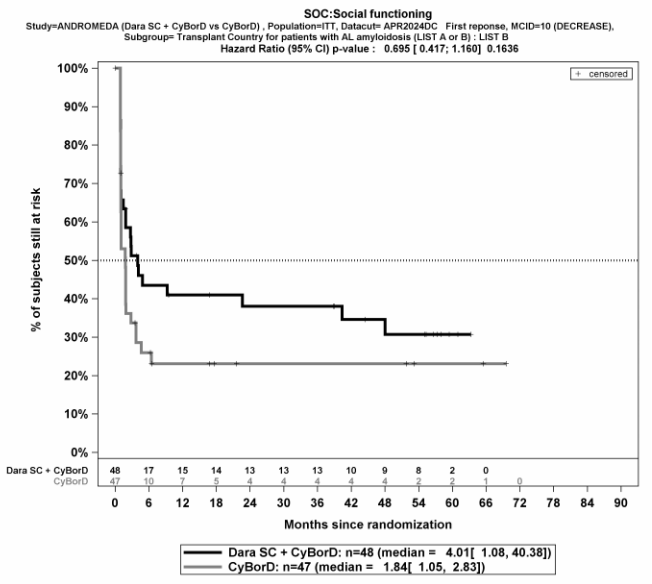


Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*, Kategorie *Liste B*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

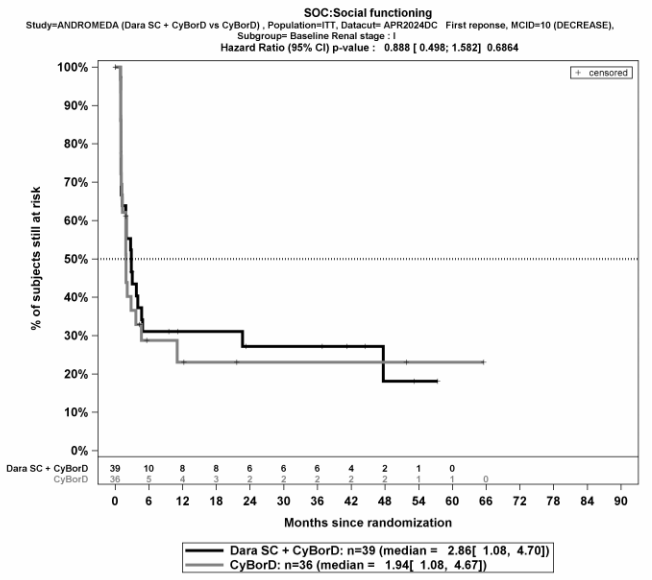


Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Renales Stadium zu Baseline*, Kategorie *I*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

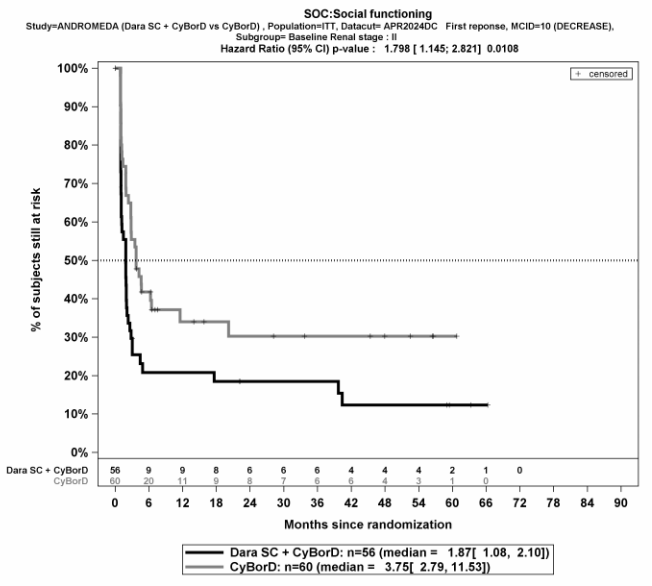


Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Renales Stadium zu Baseline,* Kategorie *II,* ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

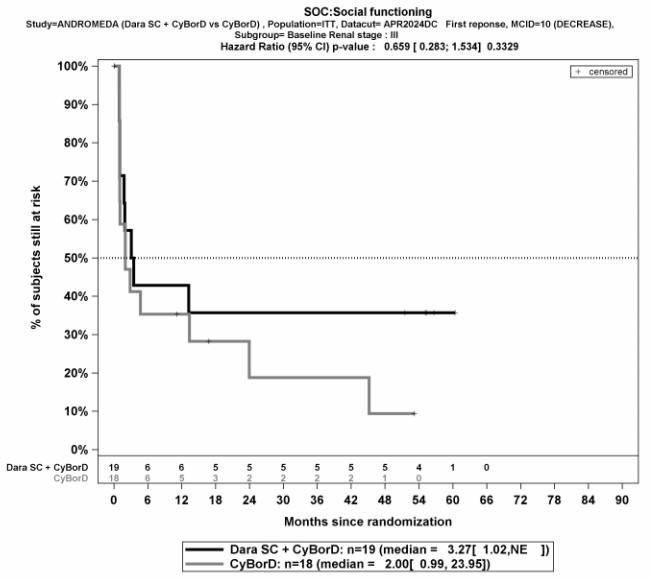


Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *Renales Stadium zu Baseline,* Kategorie *III,* ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte

Tabelle 4-124: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	98/195 (50,3%)	7,82 [3,94; 17,18]	74/193 (38,3%)	32,36 [13,73; 50,59]	1,61 [1,08; 2,41] p=0,0195	1,31 [1,04; 1,64] p=0,0213	11,80% [1,90%; 21,60%] p=0,0192	1,34 [0,98; 1,83] p=0,0635
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0049								
≤65 kg	38/62 (61,3%)	2,86 [1,91; 5,98]	27/74 (36,5%)	35,19 [13,63; NA]	2,76 [1,37; 5,53] p=0,0041	1,68 [1,17; 2,41] p=0,0047	24,80% [8,50%; 41,20%] p=0,0029	1,95 [1,19; 3,20] p=0,0081
>65 kg bis 85 kg	41/96 (42,7%)	16,69 [6,11; NA]	34/74 (45,9%)	10,15 [4,21; 43,30]	0,88 [0,48; 1,61] p=0,6743	0,93 [0,66; 1,30] p=0,6724	-3,20% [-18,30%; 11,80%] p=0,6735	0,76 [0,48; 1,21] p=0,2481
>85 kg	19/37 (51,4%)	9,30 [1,91; 51,74]	13/45 (28,9%)	NA [15,70; NA]	2,60 [1,04; 6,47] p=0,0392	1,78 [1,02; 3,10] p=0,0424	22,50% [1,60%; 43,30%] p=0,0347	2,24 [1,10; 4,55] p=0,0257
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0490								
Liste A	68/147 (46,3%)	13,11 [5,65; 50,00]	56/146 (38,4%)	31,44 [12,95; 50,59]	1,38 [0,87; 2,20] p=0,1718	1,21 [0,92; 1,58] p=0,1731	7,90% [-3,40%; 19,20%] p=0,1696	1,09 [0,77; 1,56] p=0,6171

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Liste B	30/48 (62,5%)	2,79 [1,84; 8,41]	18/47 (38,3%)	32,36 [13,63; NA]	2,69 [1,17; 6,15] p=0,0190	1,63 [1,07; 2,49] p=0,0235	24,20% [4,70%; 43,70%] p=0,0151	2,14 [1,19; 3,85] p=0,0115
Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	87/195 (44,6%)	22,37 [9,46; NA]	64/193 (33,2%)	NA [25,99; NA]	1,62 [1,07; 2,44] p=0,0217	1,34 [1,04; 1,73] p=0,0229	11,40% [1,80%; 21,10%] p=0,0206	1,19 [0,86; 1,65] p=0,3050
Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0367								
Liste A	66/147 (44,9%)	18,79 [11,04; NA]	55/146 (37,7%)	31,57 [11,34; NA]	1,35 [0,84; 2,15] p=0,2098	1,19 [0,91; 1,57] p=0,2109	7,20% [-4,00%; 18,50%] p=0,2078	1,03 [0,72; 1,48] p=0,8594
Liste B	21/48 (43,8%)	NA [1,94; NA]	9/47 (19,1%)	NA [NA; NA]	3,28 [1,30; 8,27] p=0,0103	2,29 [1,17; 4,46] p=0,0155	24,60% [6,60%; 42,60%] p=0,0073	2,62 [1,20; 5,73] p=0,0159
Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0453								
Hochrisiko	5/17 (29,4%)	NA [1,87; NA]	8/19 (42,1%)	14,85 [1,08; NA]	0,57 [0,14; 2,29] p=0,4351	0,70 [0,28; 1,73] p=0,4375	-12,70% [-43,70%; 18,30%] p=0,4225	0,48 [0,16; 1,49] p=0,2038
Standardrisiko	69/138 (50,0%)	11,27 [5,65; 46,06]	49/147 (33,3%)	NA [24,51; NA]	2,00 [1,24; 3,23] p=0,0044	1,50 [1,13; 1,99] p=0,0050	16,70% [5,40%; 28,00%] p=0,0038	1,46 [1,01; 2,10] p=0,0439

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
a: Analyse-Population: ITT-Population.								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.								
c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.								
Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.								
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)								

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Gewicht zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0049. In der Kategorie *≤65 kg* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,95 [1,19; 3,20]; p=0,0081). In der Kategorie *>65 kg bis 85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,76 [0,48; 1,21]; p=0,2481). In der Kategorie *>85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,24 [1,10; 4,55]; p=0,0257). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0490. In der Kategorie *Liste A* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,09 [0,77; 1,56]; p=0,6171). In der Kategorie *Liste B* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,14 [1,19; 3,85]; p=0,0115). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0367. In der Kategorie *Liste A* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,03 [0,72; 1,48]; p=0,8594). In der Kategorie *Liste B* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,62 [1,20; 5,73]; p=0,0159). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0453. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,48 [0,16; 1,49]; p=0,2038). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,46 [1,01; 2,10]; p=0,0439). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

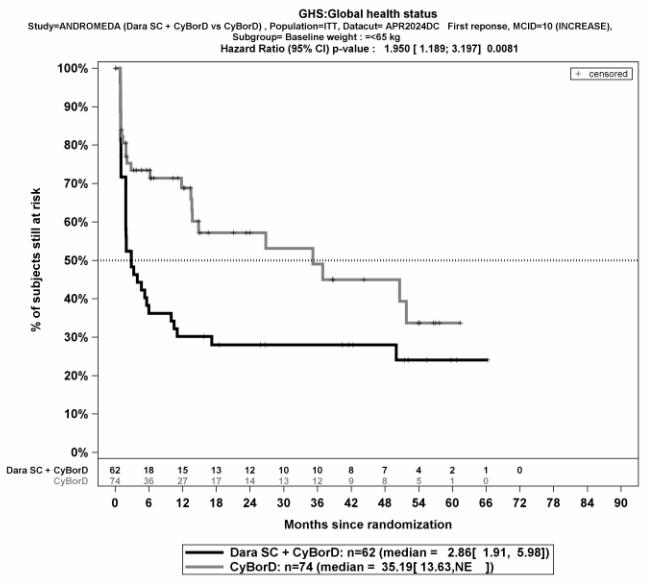


Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe *Gewicht zu Baseline,* Kategorie *≤65 kg,* ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

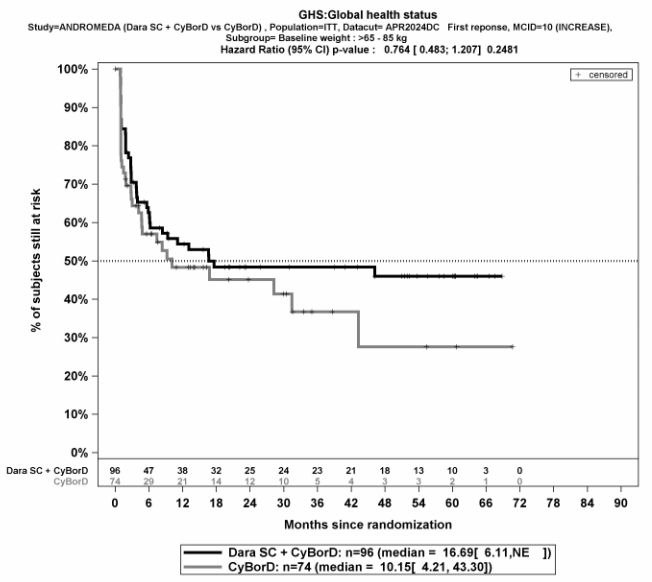


Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe *Gewicht zu Baseline,* Kategorie *>65 kg bis 85 kg,* ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

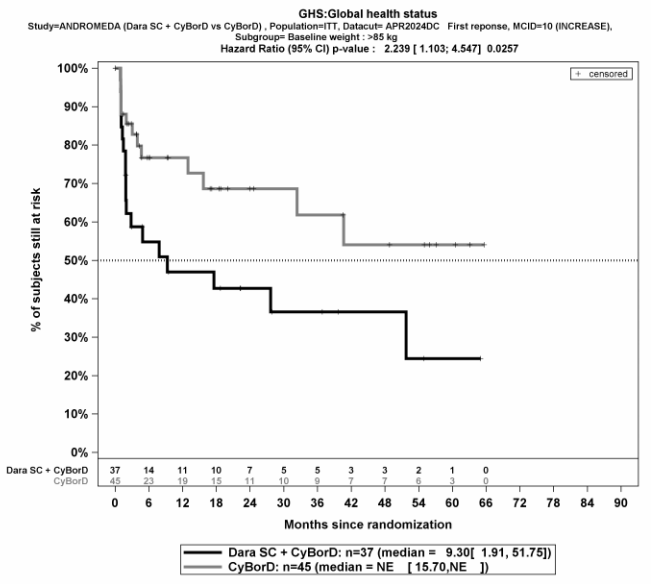


Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *>85 kg*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

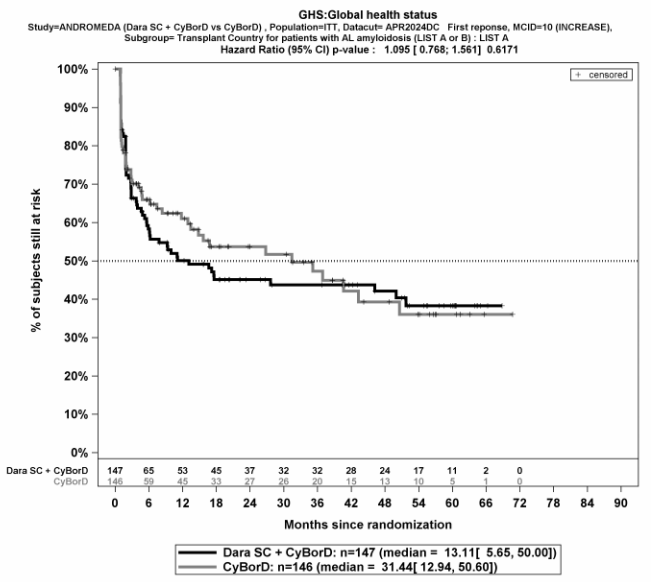


Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*, Kategorie *Liste A*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

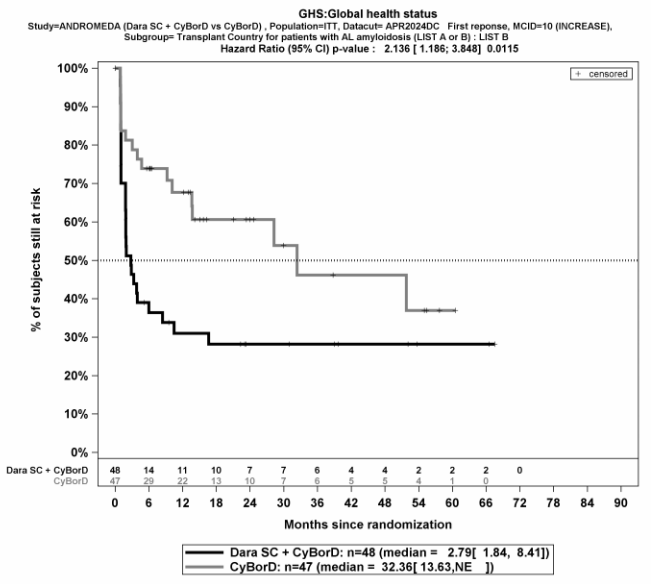


Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten,* Kategorie *Liste B,* ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

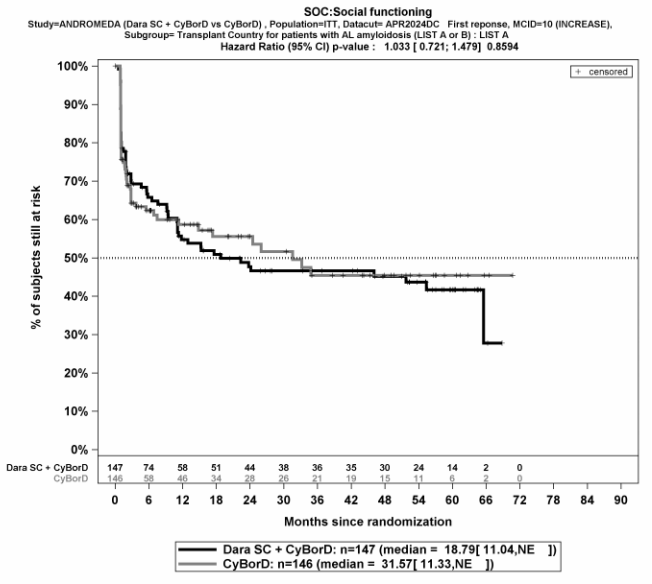


Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten,* Kategorie *Liste A,* ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

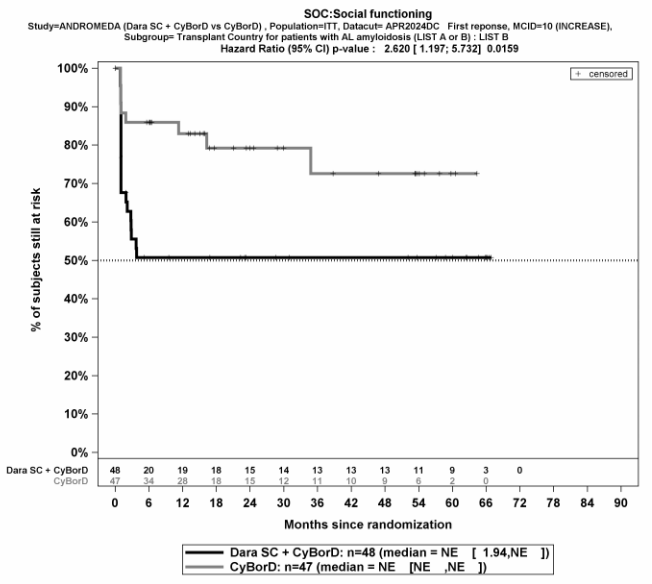


Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte,* Subgruppe: *Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten*, Kategorie *Liste B*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

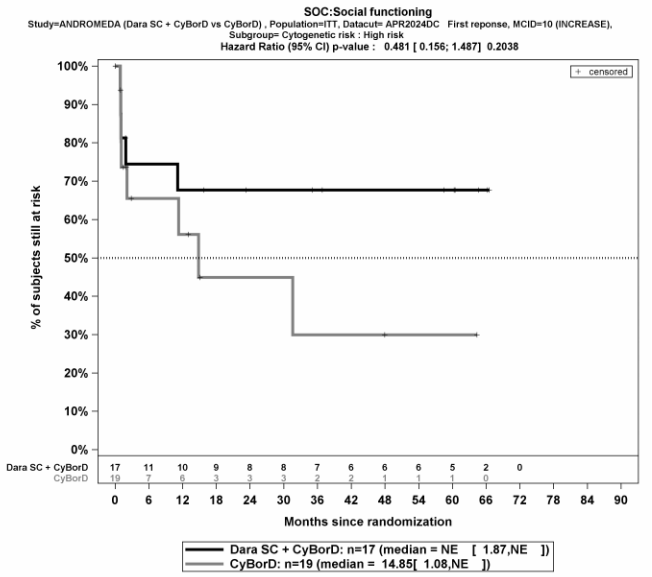


Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Zytogenetisches Risiko,* Kategorie *Hochrisiko*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

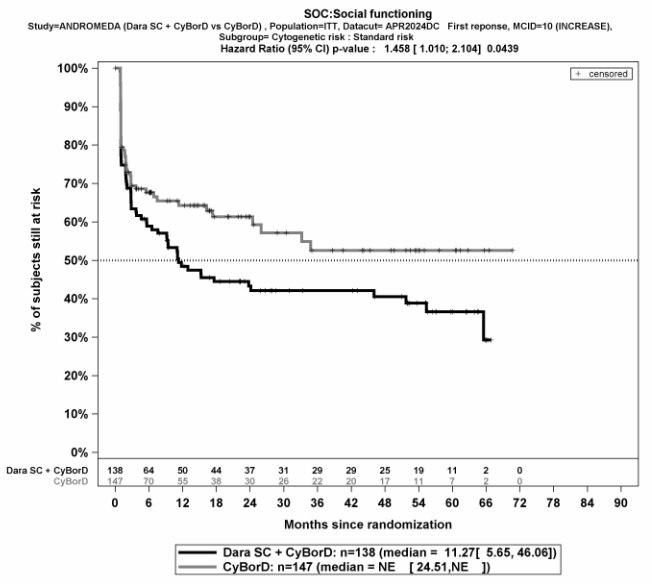


Abbildung 4-251: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*, Subgruppe: *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Standardrisiko*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

SF-36v2 Summenskalen MCS und PCS

Tabelle 4-125: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *SF-36v2 Summenskalen MCS und PCS*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [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]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
MCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥9,6 Punkte								
MCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥9,6 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	88/195 (45,1%)	14,92 [8,12; 54,87]	78/193 (40,4%)	28,62 [6,21; NA]	1,22 [0,81; 1,83] p=0,3385	1,12 [0,89; 1,40] p=0,3375	4,80% [-5,00%; 14,50%] p=0,3374	1,04 [0,77; 1,42] p=0,7880
MCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥9,6 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0131								
<65	54/108 (50,0%)	14,92 [5,62; 54,87]	29/97 (29,9%)	66,59 [38,64; NA]	2,35 [1,32; 4,17] p=0,0035	1,67 [1,17; 2,39] p=0,0049	20,10% [7,00%; 33,20%] p=0,0027	1,58 [1,00; 2,50] p=0,0483
≥65	34/87 (39,1%)	39,69 [4,60; NA]	49/96 (51,0%)	5,78 [3,81; 18,43]	0,61 [0,34; 1,11] p=0,1055	0,77 [0,55; 1,06] p=0,1100	-12,00% [-26,30%; 2,40%] p=0,1016	0,70 [0,45; 1,09] p=0,1135
MCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥9,6 Punkte								
MCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥9,6 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0254								
<60 ml/min	31/69 (44,9%)	9,27 [3,78; 45,80]	16/62 (25,8%)	NA [18,63; NA]	2,35 [1,12; 4,92] p=0,0232	1,74 [1,06; 2,86] p=0,0286	19,1% [3,1%; 35,1%] p=0,0193	1,80 [0,98; 3,31] p=0,0576
≥60 ml/min	45/126 (35,7%)	NA [27,89; NA]	45/131 (34,4%)	38.57 [16,79; NA]	1,06 [0,64; 1,77] p=0,8192	1,04 [0,75; 1,45] p=0,8189	1,4% [-10,3%; 13,0%] p=0,8189	0,81 [0,53; 1,22] p=0,3095

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
PCS – Verschlechterung – MCID ≥9,4 Punkte								
PCS – Verschlechterung – MCID ≥9,4 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	74/195 (37,9%)	64,39 [32,23; NA]	79/193 (40,9%)	24,21 [4,73; 59,70]	0,89 [0,59; 1,33] p=0,5556	0,93 [0,72; 1,19] p=0,5561	-2,90% [-12,80%; 6,90%] p=0,5564	0,77 [0,55; 1,06] p=0,1056
PCS – Verschlechterung – MCID ≥9,4 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0028								
anomal	16/51 (31,4%)	66,89 [7,92; 66,89]	31/55 (56,4%)	4,73 [2,89; 31,28]	0,35 [0,16; 0,79] p=0,0100	0,56 [0,35; 0,89] p=0,0141	-25,00% [-43,30%; -6,70%] p=0,0074	0,41 [0,22; 0,76] p=0,0048
normal	21/44 (47,7%)	7,36 [2,17; NA]	17/52 (32,7%)	NA [4,14; NA]	1,88 [0,82; 4,30] p=0,1354	1,46 [0,89; 2,40] p=0,1362	15,00% [-4,50%; 34,50%] p=0,1308	1,61 [0,85; 3,05] p=0,1477
PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥9,4 Punkte								
PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥9,4 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	63/195 (32,3%)	65,58 [41,17; NA]	34/193 (17,6%)	NA [NA; NA]	2,23 [1,38; 3,60] p=0,0009	1,82 [1,27; 2,62] p=0,0012	14,60% [6,10%; 23,10%] p=0,0007	1,67 [1,09; 2,55] p=0,0175
PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥9,4 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,0217								
ja	49/140 (35,0%)	50,20 [16,62; NA]	18/137 (13,1%)	NA [NA; NA]	3,56 [1,94; 6,52] p<0,0001	2,66 [1,64; 4,33] p<0,0001	21,90% [12,10%; 31,60%] p<0,0001	2,35 [1,37; 4,05] p=0,0020
nein	14/55 (25,5%)	NA [NA; NA]	16/56 (28,6%)	NA [54,21; NA]	0,85 [0,37; 1,98] p=0,7128	0,89 [0,48; 1,65] p=0,7120	-3,10% [-19,60%; 13,40%] p=0,7113	0,85 [0,41; 1,74] p=0,6532

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

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥9,4 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH)) , Interaktion: p=0,0277								
abnormal	18/51 (35,3%)	51,75 [11,30; NA]	5/55 (9,1%)	NA [NA; NA]	5,46 [1,85;16,13] p= 0,0011	3,88 [1,56; 9,69] p= 0,0037	26,2% [11,0%; 41,4%] p=0,0007	3,57 [1,32; 9,63] p=0,0119
normal	12/44 (27,3%)	NA [27,73; NA]	12/52 (23,1%)	42,38 [16,79; NA]	1,25 [0,50; 3,15] p= 0,6379	1,18 [0,59; 2,36] p= 0,6362	4,2% [-13,2%; 21,6%] p=0,6373	0,84 [0,37; 1,89] p=0,6742

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FISH: Fluoreszenz In Situ Hybridisierung; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MCS: Summenskala Psychische Gesundheit (Mental Component Summary); min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar (Not Available); OR: Odds Ratio; PCS: Summenskala Körperliche Gesundheit (Physical Component Summary); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36v2: 36 Item Short Form Health Survey Version 2; t: Translokation; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *MCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥9,6 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0131. In der Kategorie *<65* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,58 [1,00; 2,50]; p=0,0483). In der Kategorie *≥65* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,70 [0,45; 1,09]; p=0,1135). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *MCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥9,6 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0254. In der Kategorie *<60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,80 [0,98; 3,31]; p=0,0576). In der Kategorie *≥ 60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,81 [0,53; 1,22]; p=0,3095). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *PCS – Verschlechterung – MCID ≥9,4 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *t(11;14) (FISH)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0028. In der Kategorie *anomal* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,41 [0,22; 0,76]; p=0,0048). In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,61 [0,85; 3,05]; p=0,1477). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥9,4 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Kardiale Beteiligung zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0217. In der Kategorie *ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,35 [1,37; 4,05]; p=0,0020). In der Kategorie *nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,85 [0,41; 1,74]; p=0,6532). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥9,4 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH))* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0277. In der Kategorie *anomal* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,57 [1,32; 9,63]; p=0,0119). In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,84 [0,37; 1,89]; p=0,6742). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

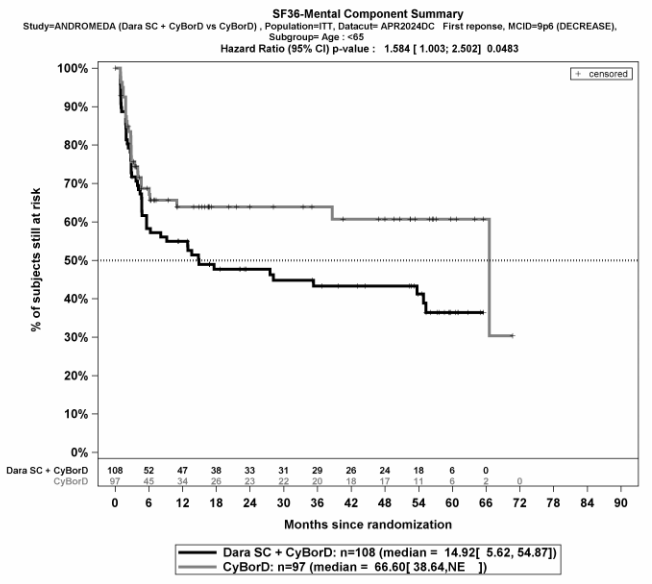


Abbildung 4-252: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥9,6 Punkte*, Subgruppe: *Alter*, Kategorie *<65*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

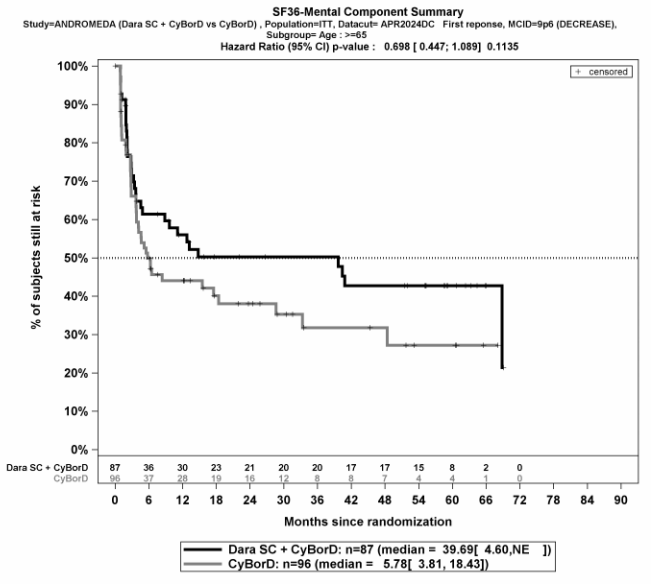


Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥9,6 Punkte*, Subgruppe: *Alter*, Kategorie *≥65*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

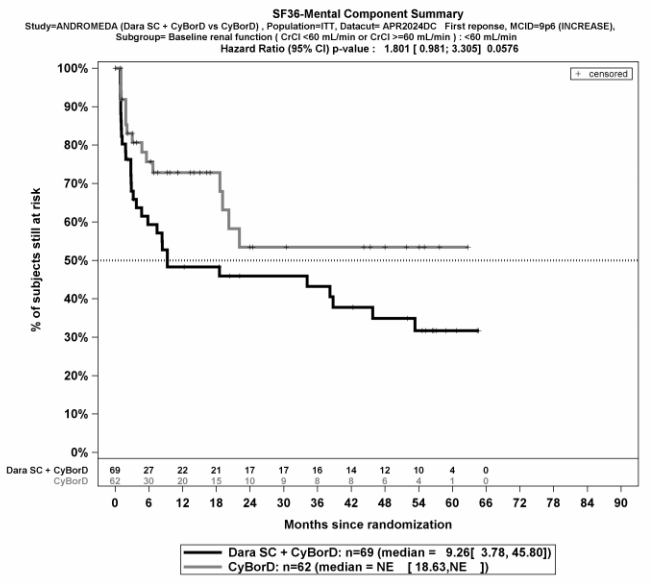


Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥9,6 Punkte*, Subgruppe: *Nierenfunktionsstatus zu Baseline*, Kategorie *<60 ml/min*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

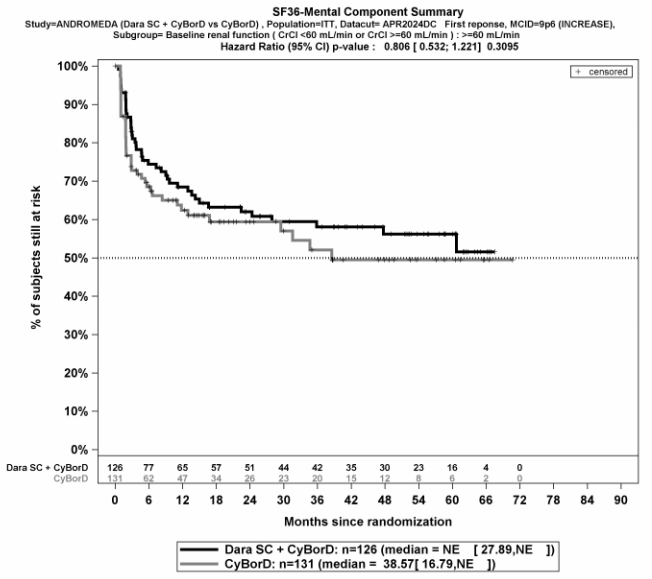


Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *MCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥9,6 Punkte*, Subgruppe: *Nierenfunktionsstatus zu Baseline*, Kategorie *≥60 ml/min*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

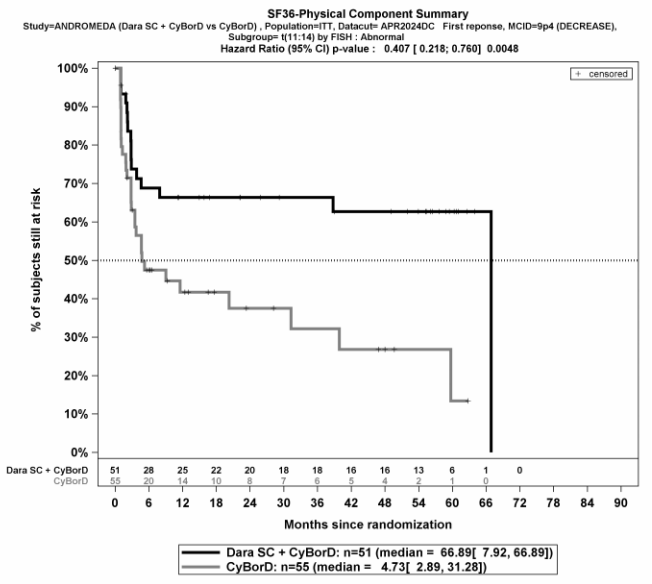


Abbildung 4-256: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥9,4 Punkte*, Subgruppe: *t(11;14) (FISH)*, Kategorie *anomal*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

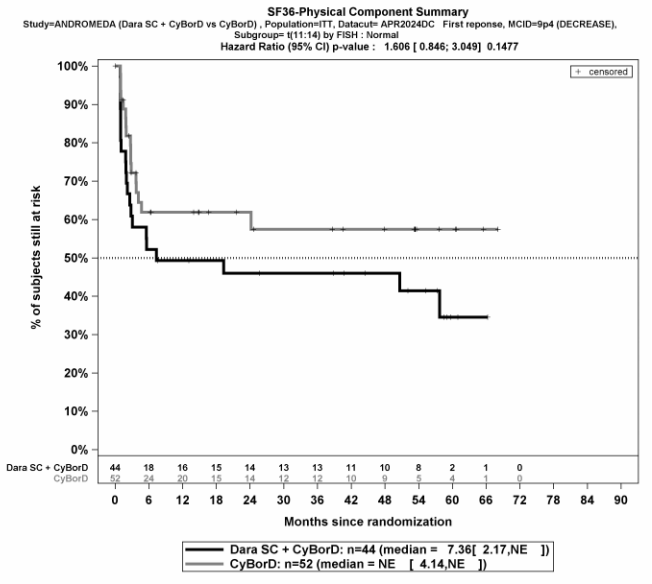


Abbildung 4-257: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥9,4 Punkte*, Subgruppe: *t(11;14) (FISH)*, Kategorie *normal*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

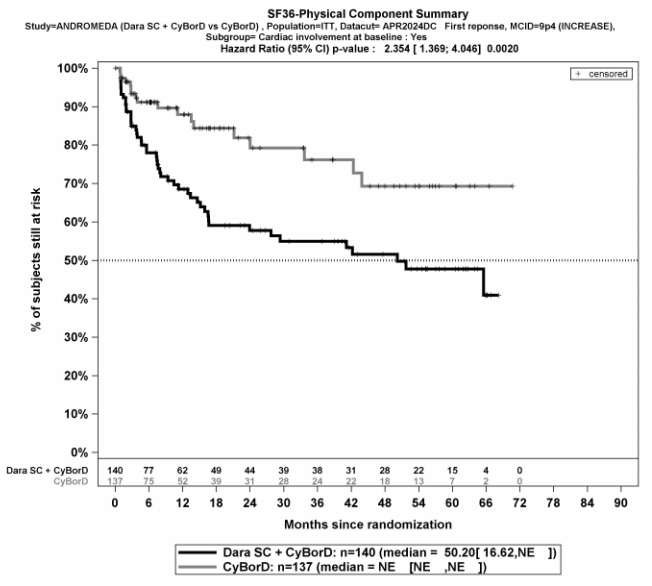


Abbildung 4-258: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥9,4 Punkte*, Subgruppe: *Kardiale Beteiligung zu Baseline*, Kategorie *ja*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

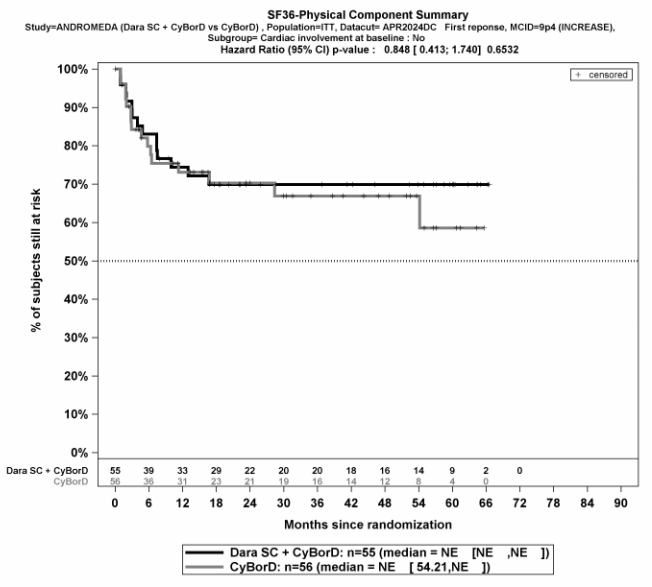


Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥9,4 Punkte*, Subgruppe: *Kardiale Beteiligung zu Baseline*, Kategorie *nein*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

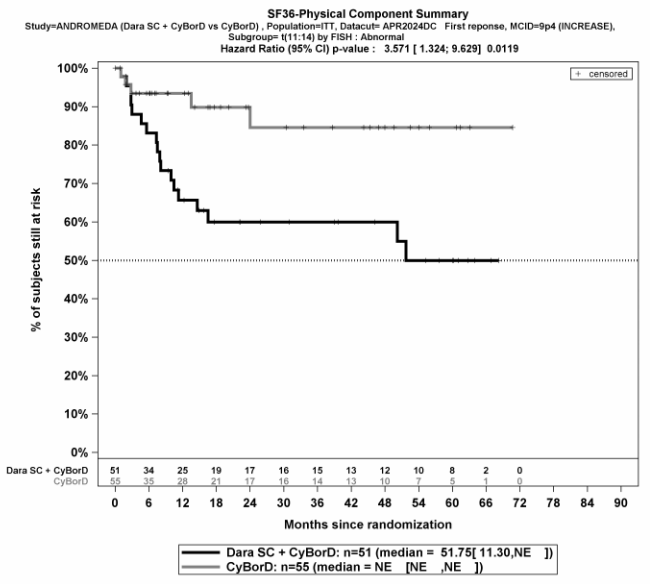


Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥9,4 Punkte*, Subgruppe: *t(11;14) (FISH)*, Kategorie *anomal*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

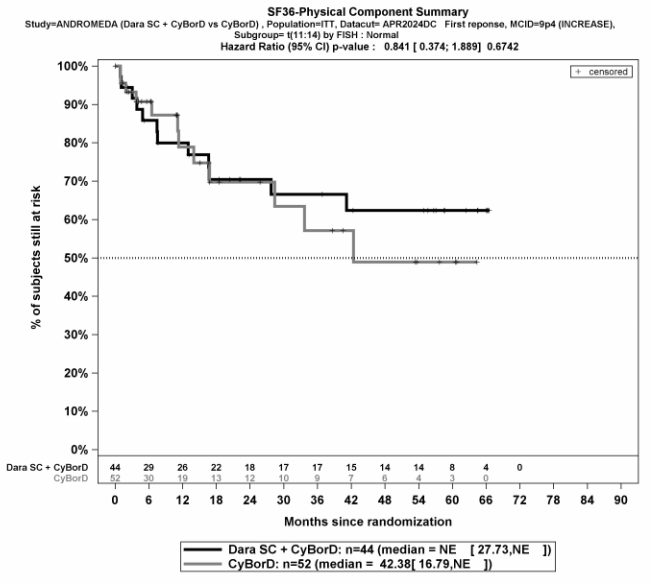


Abbildung 4-261: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥9,4 Punkte*, Subgruppe: *t(11;14) (FISH)*, Kategorie *normal*, ITT-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse

UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie

Tabelle 4-126: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	37/193 (19,2%)	NA [NA; NA]	28/188 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,80; 2,32] p=0,2617	1,29 [0,82; 2,03] p=0,2623	4,40% [-3,20%; 12,00%] p=0,2593	1,33 [0,81; 2,17] p=0,2594
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0032								
<60 ml/min	19/67 (28,4%)	NA [NA; NA]	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	5,64 [1,80; 17,72] p=0,0014	4,33 [1,56; 12,00] p=0,0049	21,80% [9,30%; 34,30%] p=0,0006	4,84 [1,65; 14,23] p=0,0042
≥60 ml/min	18/126 (14,3%)	NA [NA; NA]	24/127 (18,9%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,37; 1,40] p=0,3252	0,76 [0,43; 1,32] p=0,3268	-4,60% [-13,80%; 4,50%] p=0,3231	0,75 [0,41; 1,38] p=0,3480
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	25/193 (13,0%)	NA [NA; NA]	19/188 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,71; 2,55] p=0,3615	1,30 [0,74; 2,28] p=0,3610	3,00% [-3,40%; 9,40%] p=0,3571	1,30 [0,72; 2,38] p=0,3829

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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 – PT Lymphopenie, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0057								
<60 ml/min	14/67 (20,9%)	NA [NA; NA]	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	7,79 [1,69; 35,89] p=0,0027	6,37 [1,51; 26,91] p=0,0117	17,60% [6,90%; 28,30%] p=0,0013	6,49 [1,48; 28,57] p=0,0134
≥60 ml/min	11/126 (8,7%)	NA [NA; NA]	17/127 (13,4%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,28; 1,38] p=0,2388	0,65 [0,32; 1,34] p=0,2428	-4,70% [-12,40%; 3,00%] p=0,2363	0,62 [0,29; 1,32] p=0,2169

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar (Not Available); OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktionsstatus zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0032. In der Kategorie *<60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,84 [1,65; 14,23]; p=0,0042). In der Kategorie *≥60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,75 [0,41; 1,38]; p=0,3480). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktionsstatus zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0057. In der Kategorie *<60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=6,49 [1,48; 28,57]; p=0,0134). In der Kategorie *≥60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,62 [0,29; 1,32]; p=0,2169). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

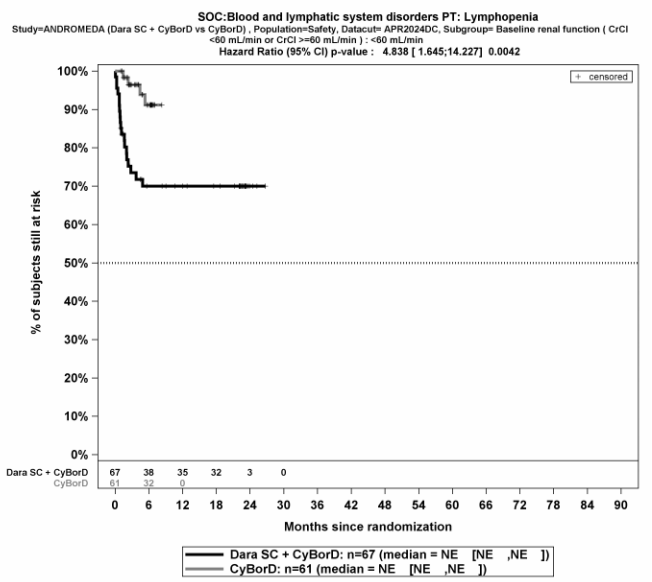


Abbildung 4-262: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie*, Subgruppe: *Nierenfunktionsstatus zu Baseline*, Kategorie *<60 ml/min*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

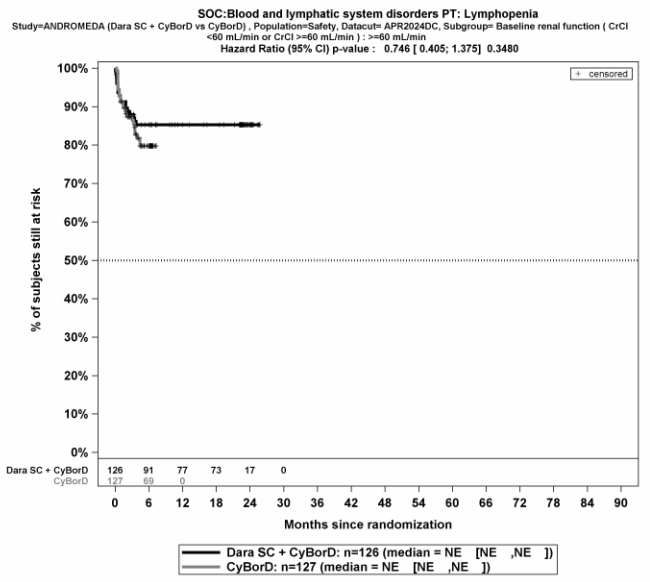


Abbildung 4-263: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie*, Subgruppe: *Nierenfunktionsstatus zu Baseline*, Kategorie *≥60 ml/min*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

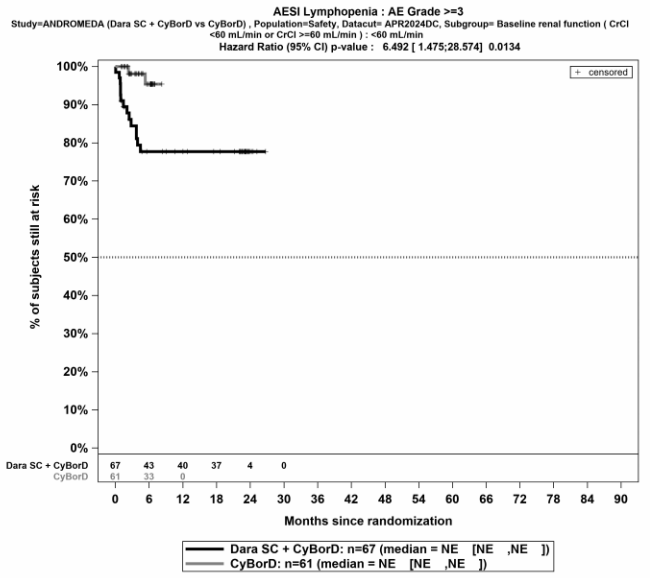


Abbildung 4-264: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie*, Subgruppe: *Nierenfunktionsstatus zu Baseline*, Kategorie *<60 ml/min*, Safety -Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

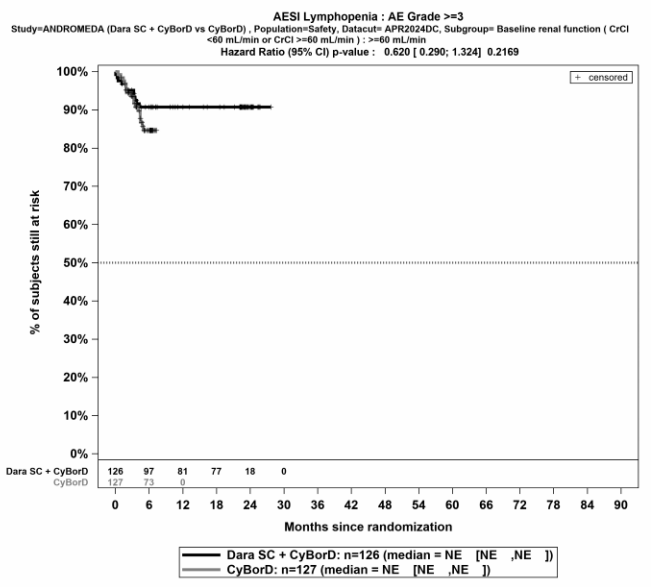


Abbildung 4-265: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie*, Subgruppe: *Nierenfunktionsstatus zu Baseline*, Kategorie *≥60 ml/min*, Safety -Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

UE von besonderem Interesse – PT Leukopenie

Tabelle 4-127: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt UE von besonderem Interesse – PT Leukopenie

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Leukopenie								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Leukopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	11/193 (5,7%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,59; 4,53] p=0,3513	1,55 [0,61; 3,93] p=0,3549	2,00% [-2,10%; 6,00%] p=0,3414	1,56 [0,60; 4,05] p=0,3612
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Leukopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0432								
männlich	8/106 (7,5%)	NA [NA; NA]	2/115 (1,7%)	NA [NA; NA]	4,61 [0,96; 22,23] p=0,0384	4,34 [0,94; 19,98] p=0,0595	5,80% [0,20%; 11,40%] p=0,0409	4,26 [0,91; 20,08] p=0,0668
weiblich	3/87 (3,4%)	NA [NA; NA]	5/73 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,11; 2,10] p=0,3270	0,50 [0,13; 2,04] p=0,3357	-3,40% [-10,30%; 3,50%] p=0,3373	0,49 [0,12; 2,07] p=0,3347

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar (Not Available); OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Leukopenie* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0432. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,26 [0,91; 20,08]; p=0,0668). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,49 [0,12; 2,07]; p=0,3347). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

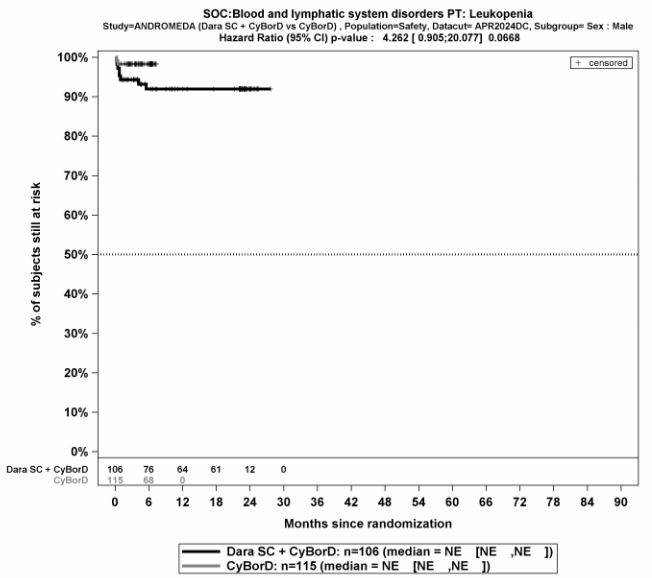


Abbildung 4-266: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Leukopenie*, Subgruppe: *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

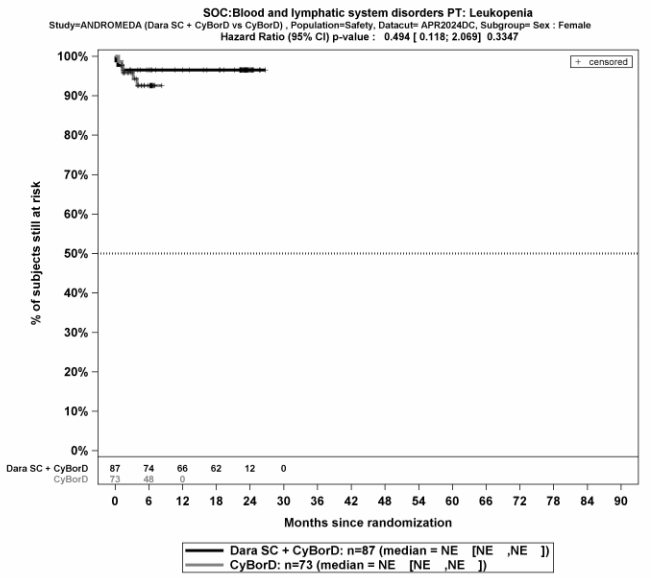


Abbildung 4-267: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Leukopenie*, Subgruppe: *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen

Tabelle 4-128: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	61/193 (31,6%)	NA [NA; NA]	26/188 (13,8%)	NA [NA; NA]	2,97 [1,77; 4,99] p<0,0001	2,32 [1,53; 3,51] p<0,0001	18,00% [9,90%; 26,20%] p<0,0001	1,99 [1,24; 3,19] p=0,0045
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0305								
männlich	36/106 (34,0%)	NA [NA; NA]	11/115 (9,6%)	NA [NA; NA]	4,86 [2,32; 10,19] p<0,0001	3,55 [1,91; 6,61] p<0,0001	24,40% [13,90%; 34,90%] p<0,0001	3,19 [1,60; 6,37] p=0,0010
weiblich	25/87 (28,7%)	NA [NA; NA]	15/73 (20,5%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,75; 3,25] p=0,2350	1,40 [0,80; 2,45] p=0,2400	8,20% [-5,10%; 21,50%] p=0,2268	1,14 [0,59; 2,21] p=0,6988

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar (Not Available); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMQs: Standardised MedDRA Queries; UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0305. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,19 [1,60; 6,37]; p=0,0010). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,59; 2,21]; p=0,6988). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

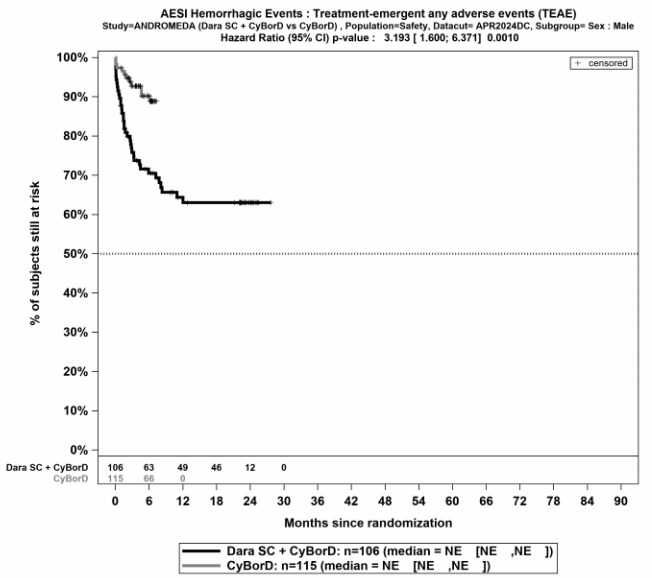


Abbildung 4-268: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen*, Subgruppe: *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

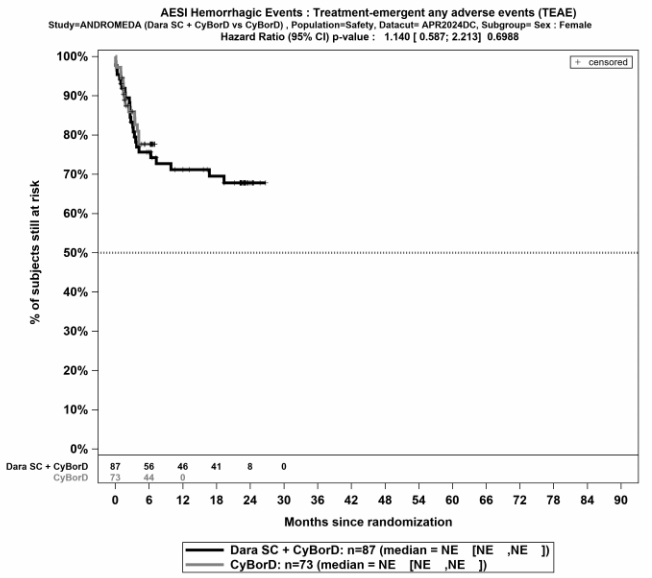


Abbildung 4-269: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen*, Subgruppe: *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Tabelle 4-129: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [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]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	136/193 (70,5%)	3,58 [2,76; 4,43]	101/188 (53,7%)	4,47 [2,92; 5,78]	2,07 [1,36; 3,17] p=0,0008	1,31 [1,12; 1,54] p=0,0009	16,80% [7,30%; 26,40%] p=0,0006	1,11 [0,85; 1,46] p=0,4292
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0193								
männlich	74/106 (69,8%)	3,68 [2,66; 5,09]	50/115 (43,5%)	NA [3,78; NA]	3,01 [1,73; 5,24] p<0,0001	1,61 [1,26; 2,05] p=0,0001	26,30% [13,70%; 38,90%] p<0,0001	1,44 [0,99; 2,09] p=0,0532
weiblich	62/87 (71,3%)	3,09 [2,60; 4,70]	51/73 (69,9%)	2,56 [2,23; 3,25]	1,07 [0,54; 2,12] p=0,8468	1,02 [0,83; 1,25] p=0,8466	1,40% [-12,80%; 15,60%] p=0,8465	0,80 [0,55; 1,18] p=0,2585
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0006								
≤65 kg	43/62 (69,4%)	4,30 [2,76; 7,29]	50/72 (69,4%)	2,60 [1,94; 3,78]	1,00 [0,48; 2,08] p=0,9911	1,00 [0,80; 1,25] p=0,9910	-0,10% [-15,70%; 15,60%] p=0,9910	0,65 [0,42; 1,00] p=0,0525
>65 kg bis 85 kg	71/95 (74,7%)	2,76 [2,00; 3,88]	28/71 (39,4%)	NA [4,80; NA]	4,54 [2,34; 8,82] p<0,0001	1,90 [1,39; 2,59] p<0,0001	35,30% [21,00%; 49,60%] p<0,0001	2,15 [1,37; 3,35] p=0,0008
>85 kg	22/36 (61,1%)	4,30 [2,86; 9,99]	23/45 (51,1%)	5,22 [2,30; NA]	1,50 [0,62; 3,66] p=0,3711	1,20 [0,81; 1,76] p=0,3651	10,00% [-11,60%; 31,60%] p=0,3644	0,91 [0,49; 1,65] p=0,7442

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
a: Analyse-Population: Safety-Population.								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.								
c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.								
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.								
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar (Not Available); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.								
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 2. Datenschnitt (79)								

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0193. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,44 [0,99; 2,09]; p=0,0532). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,80 [0,55; 1,18]; p=0,2585). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* in der Analyse der Subgruppe *Gewicht zu Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0006. In der Kategorie *≤65 kg* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,65 [0,42; 1,00]; p=0,0525). In der Kategorie *>65 kg bis 85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,15 [1,37; 3,35]; p=0,0008). In der Kategorie *>85 kg* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,49; 1,65]; p=0,7442). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

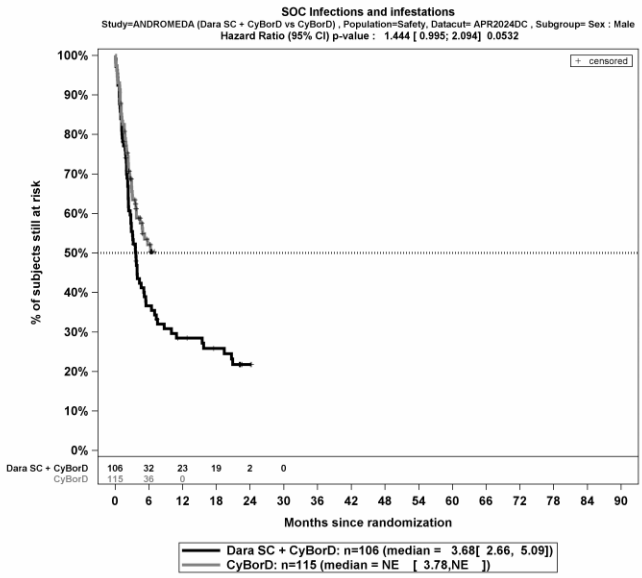


Abbildung 4-270: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen,* Subgruppe: *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

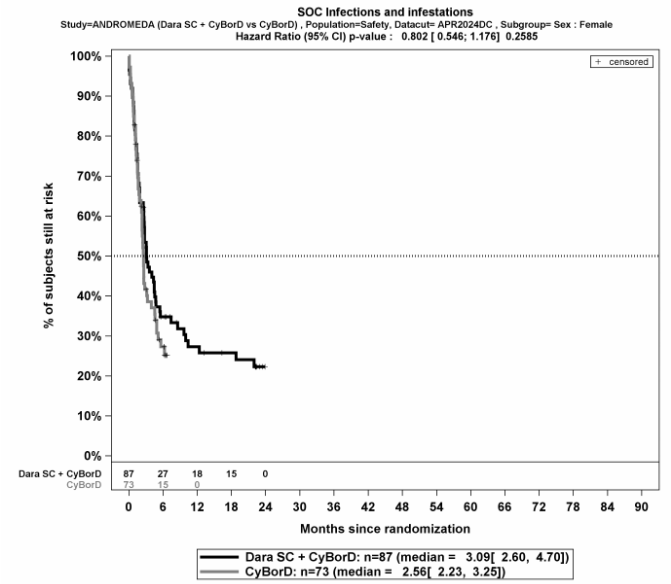


Abbildung 4-271: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen,* Subgruppe: *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

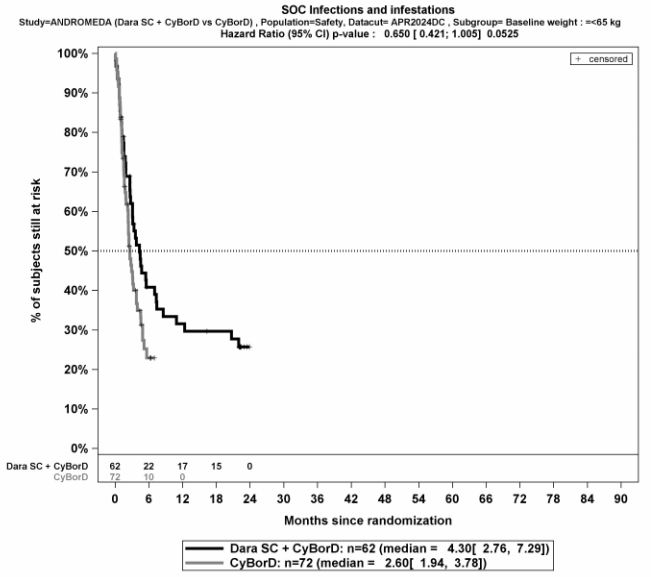


Abbildung 4-272: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Subgruppe: *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *≤65 kg*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

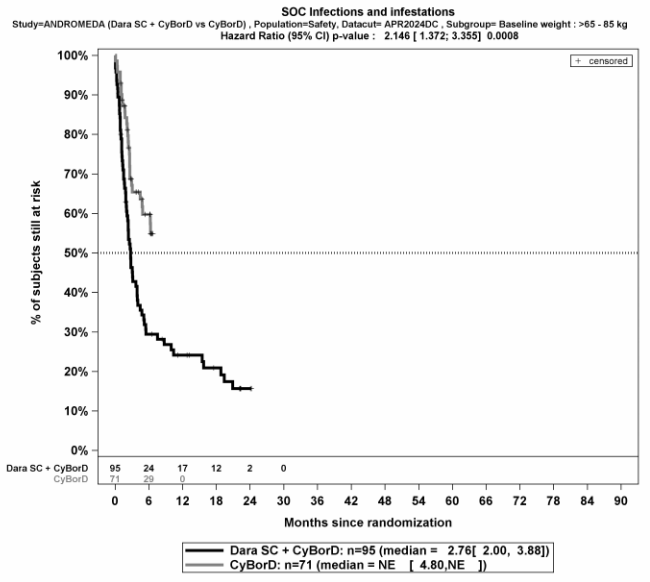


Abbildung 4-273: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Subgruppe: *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *>65 kg bis 85 kg*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

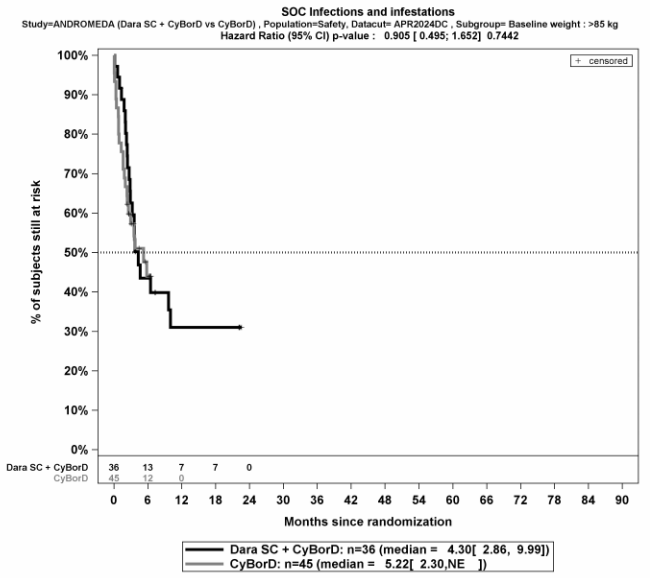


Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Subgruppe: *Gewicht zu Baseline*, Kategorie *>85 kg*, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie ANDROMEDA

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.

Nicht zutreffend.

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).

Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-130: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen

54767414AMY3001 (NCT03201965, ANDROMEDA)
A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination With Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared to CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis
Studiendokumente
Studienprotokoll (95)
Statistischer Analyseplan (101)
Studienbericht (17)
Johnson & Johnson Zusatzanalysen (79, 94)
Publikationen
Kastritis et al. 2021 (89)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT03201965 (80)
EU-CTR EudraCT 2016-001737-27 (81)
CTIS: 2024-511967-26-00 (82)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-131: 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 4-132: 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 4-133: 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 4-134: 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 4-135: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-136: 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 4-137: 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 4-138: 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 4-139: 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 4-140: 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 4-141: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Aussagekraft der Nachweise für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus der multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten, offenen Phase III-Studie ANDROMEDA. Die Studie ANDROMEDA hat die Evidenzstufe 1b. Die Charakteristika der Patienten in der Studie ANDROMEDA weisen für eine neu diagnostizierte systemische AL-Amyloidose typische Merkmale auf und sind mit denen von AL-Amyloidose-Patienten in Deutschland vergleichbar. Die Ergebnisse der Studie ANDROMEDA können daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Die Studie ANDROMEDA zeigt die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (D-VCd) im direkten Vergleich zu Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd). Der G-BA hat in der Erstbewertung (Vorgangsnummer 2021-08-01-D-715) für das Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden benannt (86). Aufgrund der Befristung der Nutzenbewertung vom 20. Januar 2022 auf die Patientengruppe a1) Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, ergibt sich allein der Vergleich mit VCd als für die Fragestellung geeignet.

Zur Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden die patientenindividuellen Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit herangezogen und im Folgenden hinsichtlich ihrer Aussagekraft beschrieben. Das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte *Gesamtüberleben, Zeit bis zur Schweren Organschädigung, Erreichen des Organansprechens, Erreichen der Organprogression und Schwere UE (CTCAE ≥3)* wird als niedrig dasjenige der Endpunkte *EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, EORTC QLQ Einzelitems, EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* und *Funktionsskalen, SF-36v2 Summenskalen, Jegliche UE, Schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch führen* als hoch eingestuft. Die Aussagekraft zur Ableitung des Zusatznutzens ist in der Nutzenkategorie Mortalität hoch und entspricht in der Ergebnissicherheit einem Hinweis. Die organbezogenen Endpunkte der Morbidität werden von einem verblindeten Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) erhoben. Die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte erfolgt nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das jeweilige Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Die Aussagekraft zur Ableitung des Zusatznutzens ist in der Nutzenkategorie Morbidität trotz der patientenberichteten Endpunkte aufgrund der IRC-

bewerteten Endpunkte hoch und entspricht in der Ergebnissicherheit einem Hinweis. Die Ergebnissicherheit für die patientenberichteten Endpunkte der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist trotz der Minimierung der Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung mäßig, woraus sich für die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ein *Anhaltspunkt* ergibt. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Der Zusatznutzen wird von den Ergebnissen des 2. Datenschnitts (17.04.2024) abgeleitet. Für diesen Datenschnitt liegen die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte aller Nutzenkategorien vor. Mit einer medianen Beobachtungszeit im Gesamtüberleben von 61,4 Monaten (D-VCd: 61,9 Monate; VCd: 60,9 Monate) liegen reife Daten vor, von denen valide Aussagen zum Zusatznutzen abgeleitet werden können. Der finale Datenschnitt (15.11.2024) wird für die Endpunkte der Mortalität und Verträglichkeit ergänzend zur Bestätigung der Ergebnisse des 2. Datenschnitts dargestellt. Es zeigen sich im finalen Datenschnitt keine vom 2. Datenschnitt abweichenden Ergebnisse.

In der Gesamtschau zeigt sich ein konsistentes Bild der Vorteile des Behandlungsarms mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm zwischen den verblindet und den nicht verblindet erhobenen Endpunkten. Ebenso zeigt sich ein konsistentes Bild der Ergebnisse zwischen den Datenschnitten. Die Ergebnisse der Erstbewertung werden durch den zweiten sowie den finalen Datenschnitt bestätigt. Im Vergleich zum 1. Datenschnitt (14.02.2020) hat sich die Beobachtungszeit für das Gesamtüberleben mit dem 2. Datenschnitt (17.04.2024) um 50,0 Monate (bzw. 56,8 Monate im Vergleich zum finalen Datenschnitt (15.11.2024)) erhöht. Daher ist die Aussagekraft der Studie ANDROMEDA für die Bewertung des Zusatznutzens für Patienten, die im Rahmen der patientenindividuellen Therapie für eine Behandlung mit VCd geeignet sind, hoch.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*

- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus den Ergebnissen der Endpunkte, die in der Studie ANDROMEDA erhoben werden. Diese werden in die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit unterteilt und das Ausmaß des Zusatznutzens nach der vorgegebenen Kategorisierung bewertet. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Auswertungen der ITT-Population präsentiert. Das jeweilige Hazard Ratio wird zugrunde gelegt, da sich die Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen unterscheiden.

4.4.2.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Häufige Gründe für den Tod von AL-Amyloidose-Patienten sind Organschädigungen wie ein Herz- oder Nierenversagen. Die Verlängerung des *Gesamtüberlebens* ist in der Indikation AL-Amyloidose die Folge einer Verbesserung der Organfunktion und Vermeidung von Organschädigungen, welche durch eine schnelle und tiefgreifende Reduktion der amyloidogenen Leichtketten erreicht wird(2).

In der Studie ANDROMEDA sind zum 2. Datenschnitt im Behandlungsarm mit Daratumumab 23,6 % der Patienten und im Kontrollarm 34,2 % der Patienten verstorben. Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 61,4 Monaten können valide Aussagen aus den Daten zum *Gesamtüberleben* abgeleitet werden. In der Studie ANDROMEDA zeigt sich für das *Gesamtüberleben* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab (HR=0,62 [0,42; 0,90]; p=0,0129). Die Kombination mit Daratumumab reduziert gegenüber VCd das Risiko zu versterben um 38 %. Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts werden mit dem ergänzend dargestellten finalen Datenschnitt, der eine mediane Beobachtungsdauer von 68,2 Monaten aufweist, bestätigt (HR=0,62 [0,42; 0,90]; p=0,0114). Der Effektschätzer und das Konfidenzintervall bleiben stabil auf dem gleichen Niveau. Die Konsistenz der Ergebnisse erhöht die Ergebnissicherheit zum Überlebensvorteil durch den Behandlungsarm mit Daratumumab.

Das Ergebnis zum Gesamtüberleben aus der Studie ANDROMEDA steht in Einklang mit einer kürzlich publizierten Analyse US-amerikanischer Versorgungsdaten von N=361 neu diagnostizierter AL-Amyloidose-Patienten der Mayo-Klinik (3). Eine vergleichende

Auswertung zwischen n=214 mit D-VCd bzw. n=147 mit VCd behandelten Patienten hat 2-Jahres Überlebensraten von 82 % vs. 70 % gezeigt (HR=0,53 [0,36; 0,79], p=0,003).

In der Studie ANDROMEDA ergibt sich für den Behandlungsarm mit Daratumumab in der Nutzenkategorie **Mortalität** gegenüber der Vergleichstherapie durch eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens **ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.4.2.2 Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *Zeit bis zur Schweren Organschädigung, EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* und *EORTC QLQ Einzelitems* abgeleitet. Außerdem werden die klinisch relevanten Endpunkte *Erreichen des hämatologisch kompletten Ansprechens (CHR), Erreichen des Organansprechens* und *Erreichen der Organprogression* dargestellt.

Zeit bis zur schweren Organschädigung

Die terminale Organschädigung von Herz bzw. Niere ist in der Studie ANDROMEDA definiert als Notwendigkeit einer LVAD oder einer IABP bzw. als Notwendigkeit einer Hämodialyse oder Nierentransplantation. Die *Schwere Organschädigung* ist Teil des kombinierten Endpunkts *Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS)*. Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers für kombinierte Endpunkte (4). Terminale Organschäden sind potenziell lebensbedrohlich und von prognostischer Relevanz. Sie erfordern als letztmögliche Therapieoption schwerwiegende medizinische Prozeduren. Sowohl eine durch einen schweren Organschaden bedingte Transplantation oder Operation als auch eine Hämodialyse sind für die Patienten mit dem Risiko von bedrohlichen Komplikationen verbunden. Die Vermeidung von schweren Organschädigungen und die Vermeidung von bedrohlichen Komplikationen durch die Behandlung dieser schweren Organschäden sind für die Patienten mit AL-Amyloidose höchst relevant und direkt mit dem Gesamtüberleben verbunden.

In der Studie ANDROMEDA haben drei Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab und elf Patienten im Kontrollarm eine schwere Organschädigung erlitten. Es zeigt sich für die *Zeit bis zur schweren Organschädigung* bez. des Log-rank-Tests sowie mittels Cox Proportional Hazard Modells ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab (Log-rank p=0,0110; HR=0,22 [0,06; 0,79]; p=0,0203). Im Vergleich zum Kontrollarm haben Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab eine 78 % geringere Wahrscheinlichkeit, eine schwere Organschädigung zu erleiden. Damit bestätigt der zweite Datenschnitt das Ergebnis aus der ersten Nutzenbewertung bei erhöhter Ergebnissicherheit in diesem Endpunkt.

EQ-5D VAS – Schwellenwert ≥15 Punkte

Es zeigt sich in der *EQ-5D VAS* ein statisch signifikanter Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der *Verbesserung* um ≥15 Punkte

(HR=1,44 [1,02; 2,04]; p=0,0403). Im Vergleich zum Kontrollarm haben Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab eine 44 % höhere Wahrscheinlichkeit, eine patientenrelevante Verbesserung des mit einer visuellen Analogskala gemessenen Gesundheitszustandes zu erreichen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 23,00 Monate im Behandlungsarm und 46,75 Monate im Kontrollarm.

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

Die Symptomatik, welche die Patienten berichten, ist abhängig von der Ausprägung der individuellen Organbeteiligung. Der Vorteil in der *Verbesserung* des mit einer visuellen Analogskala gemessenen *Gesundheitszustandes* im Behandlungsarm mit Daratumumab stellt eine Verbesserung der vom Patienten berichteten Symptomatik dar. Entsprechend kann ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes bzw. der Symptomatik, worin das Hauptziel der Therapie besteht (5), nachgewiesen werden.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und EORTC QLQ Einzelitems

In der Studie ANDROMEDA zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede in der *EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe* in der *Verbesserung* und in der *Verschlechterung* um jeweils ≥10 Punkte sowie in der Symptomskala *Fatigue* in der Verbesserung um ≥10 Punkte. Für alle weiteren Symptomskalen und Einzelitems sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte

Es zeigt sich in der *Symptomskala Fatigue* ein statisch signifikanter Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der *Verbesserung* um ≥10 Punkte (HR=1,38 [1,06; 1,80]; p=0,0165). Im Vergleich zum Kontrollarm haben Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab eine 38 % höhere Wahrscheinlichkeit, eine patientenrelevante Verbesserung des Symptoms Fatigue zu erreichen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,92 Monate im Behandlungsarm und 4,93 Monate im Kontrollarm.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Dyspnoe – Verbesserung und Verschlechterung MCID ≥10 Punkte

Die Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab haben im Vergleich zum Kontrollarm eine 44 % höhere Wahrscheinlichkeit, eine patientenrelevante *Verbesserung* der *Dyspnoe* zu erreichen (HR=1,44 [1,04; 1,98]; p=0,0280). Die mediane *Zeit bis zur Verbesserung* um ≥10 Punkte in der Symptomskala *Dyspnoe* beträgt im Behandlungsarm mit Daratumumab 11,79 Monate und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Das Risiko, eine patientenrelevante *Verschlechterung* einer *Dyspnoe* zu erleiden, ist im Behandlungsarm mit Daratumumab um 29 % reduziert im Vergleich zum Kontrollarm (HR=0,71 [0,53; 0,97]; p=0,0289). Die mediane *Zeit bis zur Verschlechterung* um ≥10 Punkte in der Symptomskala *Dyspnoe* beträgt im Behandlungsarm mit Daratumumab 29,04 Monate und im Kontrollarm 3,81 Monate.

Die Dyspnoe zählt zu den häufigsten von Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose berichteten Symptomen (6). Sie ist ein klinisches Zeichen der Herzbeteiligung, unter welcher etwa 60 % bis 75 % der Patienten bei Diagnosestellung leiden (7). Das im Behandlungsarm mit Daratumumab signifikant frühere Erreichen einer spürbaren *Verbesserung* der *Dyspnoe* zusammen mit einer Reduktion des Risikos, eine *Verschlechterung* einer *Dyspnoe* zu erleiden, sind daher höchst relevant für die Patienten.

Ergänzende Darstellungen

Erreichen des kompletten hämatologischen Ansprechens (CHR)

Ein *komplettes hämatologisches Ansprechen* ist ein wichtiges Therapieziel, um ein Organansprechen und in der Folge eine Verlängerung des Gesamtüberlebens zu ermöglichen (2). Das komplette hämatologische Ansprechen ist der primäre Endpunkt der Studie ANDROMEDA.

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der zeitadjustierten Analyse des Endpunkts *Erreichen des kompletten hämatologischen Ansprechens* zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=2,51 [1,77; 3,57]; p<0,0001). Der Median für diesen Endpunkt beträgt im Behandlungsarm mit Daratumumab 3,09 Monate und im Kontrollarm 9,69 Monate. Ein komplettes hämatologisches Ansprechen und die damit zusammenhängende Normalisierung des Spiegels der freien Leichtketten, welche für die Verbesserung patientenrelevanter Symptomatik und des Gesundheitszustands relevant ist, wird somit im Behandlungsarm drei Mal so schnell im Vergleich zum Kontrollarm erreicht.

Erreichen des Organansprechens und Erreichen der Organprogression

Das primäre organbezogene Therapieziel ist die Verbesserung der Organfunktion, das sogenannte Organansprechen (8, 9), und ist unterstützend zur Ableitung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität heranzuziehen. Die am häufigsten betroffenen Organe sind das Herz bei etwa 60-75 % und die Niere bei ca. 50-70 % der Patienten. Die Leber ist in ca. 20 % der Fälle von den Amyloidablagerungen betroffen (7).

Erreichen des kardialen Ansprechens und Erreichen der kardialen Progression

Eine kardiale Beteiligung geht mit einer für den Patienten spürbaren körperlichen Einschränkung einher (10) und die Entwicklung der kardialen Einschränkung ist von größter Bedeutung, da ihr negativer Einfluss auf das Überleben im Vergleich zu den anderen Organen am größten ist (7, 11).

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse des Endpunkts *Erreichen des kardialen Ansprechens* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab (HR=1,92 [1,32; 2,79]; p=0,0006). Der Median für diesen Endpunkt beträgt 7,42 Monate im Behandlungsarm mit Daratumumab und wird im Kontrollarm nicht erreicht.

Es zeigt sich für das *Erreichen der kardialen Progression* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab (HR=0,60 [0,41; 0,88]; p=0,0086). Der Median für diesen Endpunkt beträgt 48,46 Monate im Behandlungsarm mit Daratumumab und im Kontrollarm 26,02 Monate.

Erreichen des renalen Ansprechens und Erreichen der renalen Progression

Die Nierenmanifestation verursacht häufig für den Patienten spürbare Symptomatik wie das nephrotische Syndrom und kann sich bis zu einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz entwickeln (12). Somit ist die renale Beteiligung ein anerkannter Verlaufsparameter für die Therapie und zudem mit der Verzögerung der Dialysepflicht assoziiert.

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse des Endpunkts *Erreichen des renalen Ansprechens* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=2,38 [1,69; 3,35]; p<0,0001). Der Median für diesen Endpunkt beträgt 2,40 Monate im Behandlungsarm mit Daratumumab und im Kontrollarm 17,64 Monate.

Es zeigt sich für das *Erreichen der renalen Progression* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,51 [0,33; 0,80]; p=0,0029). Der Median für diesen Endpunkt wird im Behandlungsarm mit Daratumumab nicht erreicht. Im Kontrollarm beträgt der Median 32,53 Monate.

Erreichen des hepatischen Ansprechens und Erreichen der hepatischen Progression

Es besteht eine große Varianz der Befunde und Symptome, die von einer Lebervergrößerung bis zu schweren Einschränkungen der Organfunktion mit Leberversagen und selten spontaner Leber-Ruptur reichen. Daten von unbehandelten AL-Amyloidose-Patienten ohne Herzbeteiligung zeigen, dass eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase ein Prognosefaktor für das Überleben ist (13).

In der Studie ANDROMEDA sind im Behandlungsarm 15 und im Kontrollarm 16 Patienten mit einer Leberbeteiligung eingeschlossen. Sechs Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab und drei Patienten im Kontrollarm zeigen ein hepatisches Ansprechen. Es zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse des Endpunkts *Erreichen des hepatischen Ansprechens* kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,34 [0,31;36,08]; p=0,3204). Die mediane Zeit bis zum *Erreichen des hepatischen Ansprechens* beträgt 9,49 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht.

Es zeigt sich für das *Erreichen der hepatischen Progression* kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,46 [0,33; 6,43]; p=0,6165). Die mediane Zeit bis zum Erreichen der hepatischen Progression wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Fazit der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Morbidität

Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab haben eine ca. 3-fach höhere Wahrscheinlichkeit, eine Normalisierung des Spiegels der freien Leichtketten, gemessen als komplettes hämatologisches Ansprechen, zu erreichen. Diese führt dazu, dass Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab ca. 6,6 Monate früher als Patienten im Kontrollarm eine solche Normalisierung erreichen. Daratumumab reduziert damit signifikant die Ursache der Organschäden. Dieser Vorteil zeigt sich direkt in der *Zeit bis zu einer schweren Organschädigung*. Die Nachbeobachtungszeit hat sich dabei von 11,37 Monaten auf 60,14 Monate erhöht. Damit bestätigt der 2. Datenschnitt das Ergebnis aus der ersten Nutzenbewertung bei erhöhter Ergebnissicherheit in diesem Endpunkt.

Die Verbesserung im Ansprechen und die Reduktion von Organschäden äußert sich außerdem in einer patientenrelevanten *Verbesserung* der *Dyspnoe* und einem reduzierten Risiko einer *Verschlechterung* der Dyspnoe im Behandlungsarm mit Daratumumab. Die Patienten im Behandlungsarm erreichen früher eine *Verbesserung* und die Zeit, bis eine *Verschlechterung* der *Dyspnoe* eintritt, wird im Behandlungsarm mit Daratumumab um ca. 25,2 Monate verlängert. Zudem verbessert sich der Gesundheitszustand, gemessen am *EQ-5D VAS* um 23,75 Monate schneller und eine *Verbesserung* des Symptoms *Fatigue* wird 2,01 Monate schneller erreicht.

Diese Ergebnisse werden gestützt von den ergänzend dargestellten Endpunkten, die statistisch signifikante Vorteile des Behandlungsarms mit Daratumumab gegenüber VCd im kardialen und renalen Ansprechen und Progression zeigen.

In der Gesamtschau der **Nutzenkategorie Morbidität** ergibt sich ein konsistentes Bild mit Vorteilen im Behandlungsarm mit Daratumumab sowohl in den organbezogenen Endpunkten als auch in der patientenberichteten Symptomatik. Die *Zeit bis zur schweren Organschädigung* wird als Teil des Endpunktes MOD-PFS von einem unabhängigen, verblindeten Bewertungsgremium bestimmt. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt niedrig. Vor dem Hintergrund des verblindet erhobenen Endpunkts und der konsistenten Ergebnisse zwischen den ergänzend dargestellten organbezogenen Endpunkten als auch von unverblindet erhobener patientenberichteter Symptomatik und Gesundheitszustand ergibt sich eine hohe Ergebnissicherheit. Mit einer um ca. 50 Monate längeren Nachbeobachtungszeit im Vergleich zur vorhergehenden Bewertung der Studie ANDROMEDA und mehr Ereignissen im Endpunkt *Zeit bis zur schweren Organschädigung* ergibt sich im vorliegenden präspezifizierten 2. Datenschnitt eine reifere Datenlage, die der Einstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als *Hinweis* entspricht. Es handelt sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, aus der sich ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ergibt.

4.4.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

In der Studie ANDROMEDA sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen im *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* zu beobachten.

SF-36v2

Es zeigt sich im *SF-36v2 PCS* ein statisch signifikanter Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der *Verbesserung* um ≥9,4 Punkte (HR=1,67 [1,09; 2,55]; p=0,0175). Im Vergleich zum Kontrollarm haben Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab eine 67 % höhere Wahrscheinlichkeit, eine patientenrelevante Verbesserung der körperlichen Gesundheit, gemessen an der körperlichen Funktionsfähigkeit, körperlichen Rollenfunktion, körperlichen Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung, zu erreichen. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung beträgt 65,58 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht.

Im *SF-36v2 PCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥9,4 Punkte*, sowie *SF-36v2 MCS – Verbesserung/Verschlechterung – Schwellenwert ≥9,6 Punkte* ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Fazit der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine eingeschränkte Organfunktion kann mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergehen. Hierzu wurde bei neu diagnostizierten AL-Amyloidose-Patienten eine signifikant schlechtere durchschnittliche Lebensqualität zu Baseline als bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebsarten und eine ähnlich niedrige Lebensqualität wie bei Hospizpatienten gezeigt (14, 15). Weshalb, wie dem Wortprotokoll der mündlichen Anhörung des Nutzenbewertungsverfahrens 2021-08-01-D-715 (5) zu entnehmen, ein Konsens unter den behandelnden Ärzten darüber herrscht, dass das Hauptziel der Therapie die Verbesserung des insgesamt schlechten Allgemeinzustands und der Organsymptomatik ist. Somit sind die patientenberichtete Zeit bis zur Verbesserung ebenso wie die Zeit bis zur Verschlechterung patientenrelevante Zielgrößen.

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich für den Behandlungsarm mit Daratumumab in der Nutzenkategorie **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** ein Vorteil in der *Summenskala Körperliche Gesundheit (PCS)*, der im Einklang mit den Ergebnissen der Mortalität und Morbidität steht. Dieser Vorteil führt zu einer relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch ist die Ergebnissicherheit für die Endpunkte der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität mäßig, woraus sich für die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ein *Anhaltspunkt* ergibt. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

4.4.2.4 Verträglichkeit

Gesamtraten der Verträglichkeit

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

Weitere Betrachtung von UE auf Ebene der SOC und PT

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

- *Infusionsreaktionen*
- *Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert mit Daratumumab*
- SMQ *Blutungen*

Im Anschluss werden die statistisch signifikanten SOC und PT diskutiert:

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

Infusionsreaktionen

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

Infusionsreaktionen sind bekannte unerwünschte Ereignisse der Therapie mit Daratumumab, die überwiegend zur ersten Infusion auftreten und ausführlich in der Fachinformation beschrieben werden (16). In dem Endpunkt *Infusionsreaktionen* treten bei 14 von 193 Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab *Jegliche UE* auf. Es handelt sich ausschließlich um nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende Ereignisse. Sie sind gut behandelbar und führen nicht zu Therapieabbrüchen (17). Bei 12 der 14 Patienten treten die Ereignisse bei der ersten Injektion auf, bei zwei Patienten bei der zweiten Injektion. Bei drei Patienten treten sie zu einem späteren Zeitpunkt auf (17).

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert mit Daratumumab

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle von Daratumumab können nur im Behandlungsarm auftreten. Nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende lokale Reaktionen sind bekannte unerwünschte Nebenwirkungen der Injektion von Daratumumab (16). In der Studie ANDROMEDA treten sie als *Jegliche UE* bei 22 von 193 Patienten auf. Alle lokalen Reaktionen sind nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend. Die häufigste lokale Reaktion ist eine leichtgradige Rötung bei 10 Patienten (17). Die lokalen Reaktionen führen nicht zu Therapieabbrüchen.

SMQ Blutungen

In der SMQ *Blutungen* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab einzig in der Kategorie *Jegliche UE* auf (HR=1,99 [1,24; 3,19]; p=0,0045). Bei den meisten Blutungen handelt es sich in beiden Behandlungsarmen um Schweregrad 1 (17). Das Auftreten einzelner PT ist in beiden Behandlungsarmen gering (17). Am häufigsten berichtet werden im Behandlungsarm mit Daratumumab die PT *Kontusion* und *Epistaxis* (17).

SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

In der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab einzig in der Kategorie *Jegliche UE* auf (HR=1,36 [1,00; 1,84]; p=0,0486). Die häufigsten berichteten Ereignisse betreffen die PT *Dyspnoe, Husten, Schmerzen im Oropharynx* und *Husten mit Auswurf*. Außer dem PT *Husten mit Auswurf* (s.u.) ist kein PT der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen.

SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

In der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab einzig in der Kategorie *Jegliche UE* auf (HR=2,00 [1,37; 2,92]; p=0,0003). Die häufigsten berichteten Ereignisse betreffen die PT *Ausschlag, Erythem* und *Pruritus*, sie sind aber nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen.

SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

In der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab einzig in der Kategorie *Jegliche UE* auf (HR=1,54 [1,08; 2,19]; p=0,0167). Die häufigsten berichteten Ereignisse betreffen die PT *Rückenschmerzen, Arthralgie, Muskelspasmen, Myalgie, Muskuläre Schwäche und das PT Schmerz in einer Extremität.* Diese *Jeglichen UE* sind aber nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen.

PT Tremor

In dem PT *Tremor* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab einzig in der Kategorie *Jegliche UE* auf (HR=4,86 [1,06; 22,24]; p=0,0414). Im Behandlungsarm mit Daratumumab treten zwölf, im Kontrollarm zwei Ereignisse auf. Die Ereignisse sind nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend und führen nicht zum Therapieabbruch (17).

PT Husten mit Auswurf

In dem PT *Husten mit Auswurf* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab einzig in der Kategorie *Jegliche UE* auf (HR=8,64 [1,09; 68,30]; p=0,0409). Im Behandlungsarm mit Daratumumab treten zwölf, im Kontrollarm ein Ereignis auf. Die Ereignisse sind nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend und führen nicht zum Therapieabbruch (17).

PT Hypokaliämie

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

Fazit der Ergebnisse der Nutzenkategorie Verträglichkeit

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

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

Dem gegenüber stehen Nachteile in *Jeglichen UE* für die UE von besonderem Interesse *Infusionsreaktionen, Lokale Reaktionen an der Einstichstelle* und SMQ *Blutungen* sowie die SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*, die SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen,* PT *Tremor* und PT *Husten mit Auswurf*. Bei den meisten Ereignissen handelt es sich in beiden Behandlungsarmen um Schweregrad 1-2 (17). Diesen unerwünschten Ereignissen ist gemein, dass sie bereits bekannt sind. Für keines der aufgeführten unerwünschten Ereignisse sind statistisch signifikante Unterschiede mit *Schweren UE (CTCAE-Grad ≥3), Schwerwiegenden UE* oder *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente und alle Therapiekomponenten),* berichtet. Nur in Einzelfällen werden solche Schweregrade für einen der Studienarme berichtet.

Die unerwünschten Ereignisse entsprechen dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Daratumumab in der subkutanen Darreichung und demjenigen von VCd. Die beschriebenen unerwünschten Ereignisse in den SOC und PT sind in aller Regel nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend und führen nur in Ausnahmefällen zu Therapieabbrüchen.

Im finalen Datenschnitt treten, wie in Anhang 4-J präsentiert, keine neuen Sicherheitsereignisse im Vergleich zum 2. Datenschnitt auf.

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

4.4.2.5 Subgruppenanalysen

In der Studie ANDROMEDA liegen vereinzelt Hinweise für eine Interaktion in Endpunkten vor. Es ist allerdings kein Muster bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, sodass von falsch-positiven Ergebnissen aufgrund multiplen Testens auszugehen ist. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Insgesamt ergeben sich daher keine Gründe, welche die Feststellung eines Effektunterschiedes in einer Subgruppe rechtfertigen. Keine Patientengruppe profitiert stärker oder geringer von der Therapie mit Daratumumab im Vergleich zur zVT. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation der Studie ANDROMEDA abgeleitet.

4.4.2.6 Gesamtschau

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

In der Nutzenkategorie **Mortalität** zeigt sich zum 2. Datenschnitt mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 61,4 Monaten, bestätigt durch den finalen Datenschnitt mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 68,2 Monaten, eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und es ergibt sich ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

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

In der Nutzenkategorie **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigt sich für den Behandlungsarm mit Daratumumab ein Vorteil im *SF-36v2 PCS*, der im Einklang mit den Ergebnissen der Mortalität und Morbidität steht. Dieser Vorteil führt zu einer relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

In der Studie ANDROMEDA zeigen sich keine klinisch relevanten zusätzlichen Nebenwirkungen durch die Hinzunahme von Daratumumab. Auch mit dem finalen Datenschnitt treten keine neuen Sicherheitsereignisse auf. Das bereits bekannte Verträglichkeitsprofil von Daratumumab in der subkutanen Darreichung und von VCd wird bestätigt. Ein **Zusatznutzen** ist in der **Nutzenkategorie Verträglichkeit** in der Studie ANDROMEDA **nicht belegt**.

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

Tabelle 4-142: Übersicht der Studienergebnisse zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie ANDROMEDA (D-VCd vs. VCd)
Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert zum 2. Datenschnitt (17.04.2024)
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**
Mortalität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**
Gesamtüberleben
2. Datenschnitt (17.04.2024) NA vs. NA Monate HR=0,62 [0,42; 0,90]; p=0,0129/Log-rank p=0,0121
Finaler Datenschnitt (15.11.2024) – ergänzend dargestellt NA vs. NA Monate HR=0,62 [0,42; 0,90]; p=0,0114/Log-rank p=0,0106
Morbidität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**
Zeit bis zu einer schweren Organschädigung
NA vs. NA Monate HR=0,22 [0,06; 0,79]; p=0,0203/Log-rank p=0,0110
EQ-5D VAS – Verbesserung – Schwellenwert ≥15 Punkte
23,00 vs. 46,75 Monate HR=1,44 [1,02; 2,04]; p=0,0403
EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥15 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verschlechterung
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte
2,92 vs. 4,93 Monate HR=1,38 [1,06; 1,80]; p=0,0165
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Dyspnoe – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte
11,79 vs. NA Monate HR=1,44 [1,04; 1,98]; p=0,0280
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte
29,04 vs. 3,81 Monate HR=0,71 [0,53; 0,97]; p=0,0289
EORTC QLQ-C30 weitere Symptomskalen – Verbesserung/Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie ANDROMEDA (D-VCd vs. VCd)
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
EORTC QLQ Einzelitems – Verbesserung/Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
Morbidität Ergänzend dargestellte Endpunkte
Erreichen des CHR
3,09 vs. 9,69 Monate HR=2,51 [1,77; 3,57]; p<0,0001
Erreichen des Organansprechens
Erreichen des kardialen Ansprechens 7,42 vs. NA Monate HR=1,92 [1,32; 2,79]; p=0,0006 Erreichen des renalen Ansprechens 2,40 vs. 18,64 Monate HR=2,38 [1,69; 3,35]; p<0,0001 Erreichen des hepatischen Ansprechens 9,49 vs. NA Monate HR=3,34 [0,31; 36,08]; p=0,3204
Erreichen der Organprogression
Erreichen der kardialen Progression 48,46 vs. 26,02 Monate HR=0,60 [0,41; 0,88]; p=0,0086 Erreichen der renalen Progression NA vs. 32,53 Monate HR=0,51 [0,33; 0,80]; p=0,0029 Erreichen der hepatischen Progression NA vs. NA Monate HR=1,46 [0,33; 6,43]; p=0,6165
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verbesserung/Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
SF-36v2 PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥9,4 Punkte

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie ANDROMEDA (D-VCd vs. VCd)
65,58 vs. NA Monate HR=1,67 [1,09; 2,55]; p=0,0175
SF-36v2 PCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥9,4 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verschlechterung
SF-36v2 MCS – Verbesserung/Verschlechterung – Schwellenwert ≥9,6 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
Verträglichkeit Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: **kein Beleg für einen Zusatznutzen**
Jegliche UE
0,10 vs. 0,18 Monate HR=1,16 [0,94; 1,43]; p=0,1824
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)
3,61 vs. 3,48 Monate HR=1,01 [0,78; 1,32]; p=0,9093
Schwerwiegende UE
NA vs. NA Monate HR=1,01 [0,73; 1,41]; p=0,9339
UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente)
NA vs. NA Monate HR=1,04 [0,54; 2,01]; p=0,8945
UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch aller Therapiekomponenten)
NA vs. NA Monate HR=0,84 [0,30; 2,31]; p=0,7333
UE von besonderem Interesse
Infusionsreaktionen *Jegliche UE* 7,3%
Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle *Jegliche UE* 11,4%
SMQ Blutungen *Jegliche UE* NA vs. NA Monate HR=1,99 [1,24; 3,19]; p=0,0045
Sonstige statistisch signifikante unerwünschte Ereignisse
SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* *Jegliche UE*

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie ANDROMEDA (D-VCd vs. VCd)
6,14 vs. NA Monate HR=1,36 [1,00; 1,84]; p=0,0486
SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* *Jegliche UE* 14,85 vs. NA Monate HR=2,00 [1,37; 2,92]; p=0,0003
SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* *Jegliche UE* 12,39 vs. NA Monate HR=1,54 [1,08; 2,19]; p=0,0167
PT *Tremor* *Jegliche UE* *NA vs. NA Monate* HR=4,86 [1,06; 22,24]; p=0,0414
PT *Husten mit Auswurf* *Jegliche UE* NA vs. NA Monate HR=8,64 [1,09; 68,30]; p=0,0409
PT Hypokaliämie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* NA vs. NA Monate HR=0,27 [0,07; 1,00]; p=0,0495
Abkürzungen: CHR: Hämatologisch komplettes Ansprechen (Complete Hematologic Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions, HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MCS: Summenskala Psychische Gesundheit (Mental Component Summary); NA: Nicht verfügbar (Not Available); PCS: Körperliche Gesundheit (Physical Component Summary); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SMQ: Standardised MedDRA Queries SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SF-36v2: 36 Item Short Form Health Survey Version 2; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: Versus.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-143: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, die unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden für eine Behandlung mit VCd geeignet sind	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). 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 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: systemische Leichtketten-Amyloidose, Erstlinie, Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason). Datum: 20. Januar 2022.* 2022 [Abgerufen am: 04.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-723/2022-01-20_Geltende-Fassung_Daratumumab_D-715.pdf.
2. Muchtar E, Lin G, Grogan M. *The Challenges in Chemotherapy and Stem Cell Transplantation for Light-Chain Amyloidosis*. Can J Cardiol. 2020;36(3):384-95.
3. Yohannan B, Rees MJ, Gertz MA, Dispenzieri A, Buadi F, Dingli D, et al. *Improved Survival with Daratumumab-Cybord Compared to Cybord As Frontline Therapy in Immunoglobulin Light Chain (AL) Amyloidosis*. Blood. 2024;144(Supplement 1):2400.
4. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023.* 2023 [Abgerufen am: 14.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
5. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Hier: Wirkstoff Daratumumab (D-715). Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses am 6. Dezember 2021 von 15:30 Uhr bis 16:09 Uhr. Stenografisches Wortprotokoll.* 2021 [Abgerufen am: 04.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-723/2021-12-06_Wortprotokoll_Daratumumab_D-715.pdf.
6. McCausland KL, White MK, Guthrie SD, Quock T, Finkel M, Lousada I, et al. *Light Chain (AL) Amyloidosis: The Journey to Diagnosis*. The Patient - Patient-Centered Outcomes Research. 2018;11(2):207-16.
7. Vaxman I, Dispenzieri A, Muchtar E, Gertz M. *New developments in diagnosis, risk assessment and management in systemic amyloidosis*. Blood Rev. 2020;40:100636.
8. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. *Onkopedia Leitlinien Amyloidose (Leichtketten (AL) - Amyloidose).* 2022 [Abgerufen am: 28.01.2025]. Verfügbar unter: www.onkopedia.com.
9. Ihne S, Morbach C, Sommer C, Geier A, Knop S, Störk S. *Amyloidosis-the Diagnosis and Treatment of an Underdiagnosed Disease*. Dtsch Arztebl Int. 2020;117(10):159-66.
10. Bayliss M, McCausland KL, Guthrie SD, White MK. *The burden of amyloid light chain amyloidosis on health-related quality of life*. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):15.
11. Palladini G, Merlini G. *What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis?* Blood. 2016;128(2):159-68.
12. Karam S, Leung N. *Renal Involvement in Systemic Amyloidosis Caused by Monoclonal Immunoglobulins*. Hematol Oncol Clin North Am. 2020;34(6):1069-79.
13. Palladini G, Milani P, Foli A, Merlini G. *Free Light Chain Burden and Elevated Alkaline Phosphatase Identify Patients with Non-Cardiac AL Amyloidosis with Poor Outcome*. Blood. 2014;124(21):3361.

14. Singh JA, Satele D, Pattabasavaiah S, Buckner JC, Sloan JA. *Normative data and clinically significant effect sizes for single-item numerical linear analogue self-assessment (LASA) scales*. Health Qual Life Outcomes. 2014;12:187.
15. Warsame R, Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, Hayman SR, et al. *Hematology patient reported symptom screen to assess quality of life for AL amyloidosis*. Am J Hematol. 2017;92(5):435-40.
16. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation. DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung. Stand: Oktober 2024.* 2024.
17. Janssen Research & Development, LLC. *Clinical Study Report. A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared with CyBorD in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis. Protocol: 54767414AMY3001 Phase: 3. JNJ-54767414 (daratumumab). Date: 09 September 2024*. 2024.
18. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 3. Januar 2025* 2025 [Abgerufen am: 14.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3689/VerfO_2024-09-19_iK_2025-01-03.pdf.
19. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Metzendorf M-I, Noel-Storr A, Paynter R, Rader T, Thomas J, Wieland LS. *Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [last updated September 2024]. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5. Cochrane.* 2024. Verfügbar unter: www.training.cochrane.org/handbook.
20. 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*. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.
21. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung. Fragen pharmazeutischer Unternehmen. Dossiererstellung. Datenbanken zur Suche in Studienregistern.* 2024 [Abgerufen am: 07.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#datenbanken-zur-suche-in-studienregistern.
22. BMJ. Bundesministerium der Justiz. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Stand: 19.7.2023.* 2023 [Abgerufen am: 25.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html.
23. ARC. Amyloidosis Research Consortium. *Guidance for Industry AL Amyloidosis — Developing Drugs for Treatment December 2016.* 2016 [Abgerufen am: 27.01.2025]. Verfügbar unter: https://www.arci.org/wp-content/uploads/2018/04/Guidance-for-Industry-AL-Amyloidosis-Developing-Drugs-for-Treatment-12_16.pdf.
24. Staron A, Zheng L, Doros G, Connors LH, Mendelson LM, Joshi T, et al. *Marked progress in AL amyloidosis survival: a 40-year longitudinal natural history study*. Blood Cancer J. 2021;11(8):139.

25. EMA. European Medicines Agency. *Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. CPMP/EWP/235/95, Rev.2 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Stand: 20. July 2017* 2017 [Abgerufen am: 14.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-heart-failure-revision-2_en.pdf.
26. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, Seldin D, Sanchorawala V, Landau H, et al. *Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis*. Leukemia. 2012;26(11):2317-25.
27. Gaggin HK, Januzzi JL Jr. *Biomarkers and diagnostics in heart failure*. Biochim Biophys Acta. 2013;1832(12):2442-50.
28. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, et al. *New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes*. J Clin Oncol. 2012;30(36):4541-9.
29. NCCN. National Comprehensive Cancer Network. *Systemic Light Chain Amyloidosis. Version 1.2025. September 13, 2024.* 2024 [Abgerufen am: 11.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/amyloidosis.pdf.
30. Dittrich T, Kimmich C, Hegenbart U, Schönland SO. *Prognosis and Staging of AL Amyloidosis*. Acta Haematol. 2020;143(4):388-399.
31. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, et al. *Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis*. J Clin Oncol. 2004;22(18):3751-7.
32. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, Kimmich C, Foli A, Ho AD, et al. *A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis*. Blood. 2014;124(15):2325-32.
33. Himmelfarb J, Vanholder R, Mehrotra R, Tonelli M. *The current and future landscape of dialysis*. Nature Reviews Nephrology. 2020;16(10):573-85.
34. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, et al. *Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004*. Am J Hematol. 2005;79(4):319-28.
35. Muchtar E, Palladini G, Schonland S, Dispenzieri A, Wisniowski B, Merlini G, et al. *Hepatic Response and Progression Criteria in Light Chain Amyloidosis: A Multicenter Validation Study*. Blood. 2023;142(Supplement 1):3411.
36. EuroQol Research Foundation. *EQ-5D-5L Valuation: Standard value sets.* 2021 [Abgerufen am: 16.06.2021]. Verfügbar unter: https://euroqol.org/information-and-support/resources/value-sets/.
37. Ludwig K, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. *German Value Set for the EQ-5D-5L*. Pharmacoeconomics. 2018;36(6):663-74.
38. 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). Datum: 16. Mai 2019.* 2019 [Abgerufen am: 14.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5747/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_D-414_TrG.pdf.

39. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Avelumab. Datum: 2. Januar 2018.* 2018 [Abgerufen am: 25.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2094/2017-10-10_Nutzenbewertung-G-BA_Avelumab_D-308.pdf.
40. Rabin R, de Charro F. *EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group.* Ann Med. 2001;33(5):337-43.
41. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Ivacaftor. Datum: 15. November 2012.* 2012 [Abgerufen am: 14.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-130/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf.
42. van Reenen M, Janssen B. *EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 2.1. April 2015.* 2015.
43. König HH, Ülshofer A, Gregor M, von Tirpitz C, Reinshagen M, Adler G, et al. *Validation of the EuroQol questionnaire in patients with inflammatory bowel disease.* Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002;14(11):1205-15.
44. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. *Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D).* Br J Rheumatol. 1997;36(5):551-9.
45. de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, van Sandick JW, Hulscher JB, de Haes JC, et al. *Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life?* Qual Life Res. 2004;13(2):311-20.
46. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *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). Datum: 18. März 2022* 2022 [Abgerufen am: 14.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5337/2022-03-18_AM-RL-XII_Daratumumab_D-736_BAnz.pdf.
47. 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). Datum: 20. Mai 2021.* 2021 [Abgerufen am: 14.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7538/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-612_TrG.pdf.
48. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patisiran. Datum: 22. März 2019.* 2019 [Abgerufen am: 14.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5647/2019-3-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_TrG.pdf.

49. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *IQWiG-Berichte – Nr. 1060 Niraparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 25.02.2021.* 2021 [Abgerufen am: 25.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a20-98_niraparib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
50. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition). European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels.* 2001.
51. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung. Allgemeine Fragen zum Verfahren.* 2025 [cited Abgerufen am: 25.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/.
52. 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). Datum: 2. Mai 2019.* 2019 [Abgerufen am: 14.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5713/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-400_TrG.pdf.
53. Attaelmannan M, Levinson SS. *Understanding and identifying monoclonal gammopathies*. Clin Chem. 2000;46(8 Pt 2):1230-8.
54. Muchtar E, Buadi FK, Dispenzieri A, Gertz MA. *Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis: From Basics to New Developments in Diagnosis, Prognosis and Therapy*. Acta Haematol. 2016;135(3):172-90.
55. 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):365-76.
56. Hays RD, Hayashi T, Carson S, Ware JE Jr. *User's Guide for the Multitrait Analysis Program (MAP)*. Santa Monica, CA: RAND Corporation; 1988.
57. Hays RD, Hayashi T. *Beyond internal consistency reliability: Rationale and user's guide for Multitrait Analysis Program on the microcomputer*. Behavior Research Methods, Instruments, & Computers. 1990;22(2):167-75.
58. 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):441-50.
59. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. *Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire*. J Clin Oncol. 1995;13(5):1249-54.
60. EORTC. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *FAQ: Can I use the module without QLQ-C30?* 2021 [Abgerufen am: 12.11.2021]. Verfügbar unter: https://qol.eortc.org/faq/.
61. EORTC. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *EORTC. FAQ: Can I add some items?* 2021 [Abgerufen am: 12.11.2021]. Verfügbar unter: https://qol.eortc.org/faq/.
62. Lin HM, Seldin D, Hui AM, Berg D, Dietrich CN, Flood E. *The patient's perspective on the symptom and everyday life impact of AL amyloidosis*. Amyloid. 2015;22(4):244-51.

63. Janssen Research & Development, LLC. *Clinical Protocol. A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared With CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis. Protocol 54767414AMY3001; Phase 3. Amendment 1. JNJ-54767414 daratumumab. Date: 3 April 2018*. 2018.
64. EORTC. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *The updated QLG strategy: core +/-module +/- Item Library* 2025 [Abgerufen am: 14.02.2025]. Verfügbar unter: https://qol.eortc.org/item-library/.
65. Janssen Research & Development, LLC. *Clinical Protocol. A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared With CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis. Protocol 54767414AMY3001; Phase 3. JNJ-54767414 daratumumab. Date: 6. April 2017*. 2017.
66. Stead ML, Brown JM, Velikova G, Kaasa S, Wisløff F, Child JA, et al. *Development of an EORTC questionnaire module to be used in health-related quality-of-life assessment for patients with multiple myeloma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life*. Br J Haematol. 1999;104(3):605-11.
67. Cocks K, Cohen D, Wisloff F, Sezer O, Lee S, Hippe E, et al. *An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma*. Eur J Cancer. 2007;43(11):1670-8.
68. Cull A, Howat S, Greimel E, Waldenstrom AC, Arraras J, Kudelka A, et al. *Development of a European Organization for Research and Treatment of Cancer questionnaire module to assess the quality of life of ovarian cancer patients in clinical trials: a progress report*. Eur J Cancer. 2001;37(1):47-53.
69. Greimel E, Bottomley A, Cull A, Waldenstrom AC, Arraras J, Chauvenet L, et al. *An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-OV28) in assessing the quality of life of patients with ovarian cancer*. Eur J Cancer. 2003;39(10):1402-8.
70. van Andel G, Bottomley A, Fossa SD, Efficace F, Coens C, Guerif S, et al. *An international field study of the EORTC QLQ-PR25: a questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer*. Eur J Cancer. 2008;44(16):2418-24.
71. EORTC. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *The new QLG strategy: core + module + Item Library* 2021 [Abgerufen am: 29.06.2021]. https://qol.eortc.org/item-library/ [nicht mehr verfügbar].
72. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Volanesorsen. Datum: 15. November 2019*. 2019 [Abgerufen am: 14.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3197/2019-08-15_Nutzenbewertung-G-BA_Volanesorsen_D-469.pdf.
73. McHorney CA, Ware JE, Jr., Lu JF, Sherbourne CD. *The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups*. Med Care. 1994;32(1):40-66.

74. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE. *The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs*. Med Care. 1993;31(3):247-63.
75. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection*. Med Care. 1992;30(6):473-83.
76. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. *Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care*. BMJ. 1992;305(6846):160-4.
77. Maruish M. E. (Ed.). *User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd edition). Lincoln, RI: Quality Metric Incorporated*. 2011.
78. Janssen Research & Development, LLC. *Statistical Analysis Plan. A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared With CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis. Protocol 54767414AMY3001; Phase 3. JNJ-54767414 (daratumumab). Date: 6 August 2018*. 2018.
79. Johnson & Johnson. *Zusatzanalysen 54767414AMY3001 - 2. Datenschnitt*. 2025.
80. Janssen Research & Development, LLC. *Clinical Trials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination With Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared to CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic Amyloid Light-chain (AL) Amyloidosis*. 2025 [Abgerufen am: 27.01.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03201965.
81. Janssen-Cilag International NV. *EU Clinical Trials Register. EudraCT Number: 2016-001737-27. A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared With CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis*. 2017 [Abgerufen am: 27.01.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001737-27/DE.
82. Janssen-Cilag International NV. *CTIS: 2024-511967-26-00. 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*. 2016 [Abgerufen am: 07.02.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511967-26-00.
83. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Daratumumab (Darzalex®) Modul 4 A. Daratumumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose. Stand: 20.07.2021*. 2021 [Abgerufen am: 04.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4975/2021_07_20_Modul4A_Daratumumab.pdf.
84. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *IQWiG-Berichte – Nr. 1232. Daratumumab (systemische LeichtkettenAmyloidose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 28.10.2021*. 2021 [Abgerufen am: 04.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4976/2021-08_01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab_D-715.pdf.

85. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: systemische Leichtketten-Amyloidose, Erstlinie, Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason). Beschluss vom: 20. Januar 2022 gültig bis: Patientengruppe a1) 1. März 2025. In Kraft getreten am: 20. Januar 2022. BAnz AT 14.03.2022 B4.* 2022 [Abgerufen am: 27.01.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-723/2022-01-20_Geltende-Fassung_Daratumumab_D-715.pdf.
86. 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: systemische Leichtketten-Amyloidose, Erstlinie, Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason). Datum: 20. Januar 2022.* 2022 [Abgerufen am: 04.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8183/2022-01-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-715_TrG.pdf.
87. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Daratumumab. Datum: 20. Januar 2022.* 2022 [Abgerufen am: 04.02.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9483/2022-01-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-715_ZD.pdf.
88. Janssen Research & Development, LLC. *AMIce. Synopsis. Clinical Study Report 54767414AMY3001*. 2020.
89. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, et al. *Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis*. N Engl J Med. 2021;385(1):46-58.
90. Kumar S, Dispenzieri A, Bhutani D, Gertz M, Wechalekar A, Palladini G, et al. *Impact of cytogenetic abnormalities on treatment outcomes in patients with amyloid light-chain amyloidosis: subanalyses from the ANDROMEDA study*. Amyloid. 2023;30(3):268-78.
91. Minnema MC, Dispenzieri A, Merlini G, Comenzo RL, Kastritis E, Wechalekar AD, et al. *Outcomes by Cardiac Stage in Patients With Newly Diagnosed AL Amyloidosis: Phase 3 ANDROMEDA Trial*. JACC CardioOncol. 2022;4(4):474-87.
92. Sanchorawala V, Palladini G, Minnema MC, Jaccard A, Lee HC, Gibbs S, et al. *Health-related quality of life in patients with light chain amyloidosis treated with bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone +/- daratumumab: Results from the ANDROMEDA study*. Am J Hematol. 2022;97(6):719-30.
93. Suzuki K, Wechalekar AD, Kim K, Shimazaki C, Kim JS, Ikezoe T, et al. *Daratumumab plus bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in Asian patients with newly diagnosed AL amyloidosis: subgroup analysis of ANDROMEDA*. Ann Hematol. 2023;102(4):863-76.
94. Johnson & Johnson. *Zusatzanalysen 54767414AMY3001 - Finaler Datenschnitt*. 2025.

95. Janssen Research & Development, LLC. *Clinical Protocol. A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared With CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis. Protocol 54767414AMY3001; Phase 3 AMENDMENT 3. JNJ-54767414 daratumumab. Date: 10 October 2019*. 2019.
96. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. *Onkopedia Leitlinien Amyloidose (Leichtketten (AL) - Amyloidose)*. 2020 [Abgerufen am: 12.12.2024]. www.onkopedia.com [nicht mehr verfügbar].
97. Manwani R, Sharpley F, Mahmood S, Sachchithanantham S, Lachmann H, Gillmore J, et al. *Achieving a Difference in Involved and Uninvolved Light Chains (dFLC) of Less Than 10mg/L Is the New Goal of Therapy in Systemic AL Amyloidosis: Analysis of 916 Patients Treated Upfront with Bortezomib-Based Therapy*. Blood. 2018;132(Supplement 1):3262.
98. Muchtar E, Dispenzieri A, Leung N, Lacy MQ, Buadi FK, Dingli D, et al. *Optimizing deep response assessment for AL amyloidosis using involved free light chain level at end of therapy: failure of the serum free light chain ratio*. Leukemia. 2019;33(2):527-31.
99. Sidana S, Dispenzieri A, Murray DL, Go RS, Buadi FK, Lacy MQ, et al. *Revisiting complete response in light chain amyloidosis*. Leukemia. 2020;34(5):1472-5.
100. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung. Fragen pharmazeutischer Unternehmen. Dossiererstellung. Was muss bei der Dossiererstellung für die Auswertung von Responderanalysen als Ereigniszeitanalyse beachtet werden?* 2024 [Abgerufen am: 07.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/.
101. Janssen Research & Development, LLC. *Statistical Analysis Plan. A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared With CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis Protocol 54767414AMY3001; Phase 3. Amendment 2. JNJ-54767414 (daratumumab). Date: 4 May 2020*. 2020.
102. Tang DI, Geller NL. *Closed testing procedures for group sequential clinical trials with multiple endpoints*. Biometrics. 1999;55(4):1188-92.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-144 (Anhang): Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.12.2024	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Daratumumab.mp.	733
2	Darzalex.mp.	31
3	(HuMax CD38 or HuMax-CD38 or HuMaxCD38).mp.	31
4	(dalinvi or darasarex).mp.	0
5	(hlx 15 or hlx-15 or hlx15 or jnj 54767414 or jnj-54767414 or jnj54767414).mp.	37
6	945721-28-8.mp.	49
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	734
8	exp Amyloidosis/	334
9	exp Immunoglobulin Light-chain Amyloidosis/	40
10	Amyloidos#s.mp.	908
11	8 or 9 or 10	941
12	7 and 11	57
13	remove duplicates from 12	**26**

Tabelle 4-145 (Anhang): Dokumentation der Recherche in Medline

Datenbankname	MEDLINE (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.12.2024	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2024 (19) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (20)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Daratumumab.mp.	1.947
2	Darzalex.mp.	27
3	(HuMax CD38 or HuMax-CD38 or HuMaxCD38).mp.	2
4	(dalinvi or darasarex).mp.	0
5	(hlx 15 or hlx-15 or hlx15 or jnj 54767414 or jnj-54767414 or jnj54767414).mp.	2

Datenbankname	MEDLINE (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.12.2024
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2024 (19) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (20)

6	945721-28-8.mp.	1
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	1.947
8	exp Amyloidosis/	29.890
9	exp Immunoglobulin Light-chain Amyloidosis/	1.843
10	Amyloidos#s.mp.	36.348
11	8 or 9 or 10	39.384
12	7 and 11	198
13	exp randomized controlled trial/	628.758
14	controlled clinical trial.pt.	95.644
15	randomized.ab.	670.517
16	placebo.ab.	254.044
17	clinical trials as topic.sh.	203.931
18	randomly.ab.	447.768
19	trial.ti.	323.746
20	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	1.645.551
21	exp animals/ not humans.sh.	5.282.468
22	20 not 21	1.516.684
23	randomized controlled trial.pt.	627.077
24	randomized.mp.	1.104.360
25	placebo*.mp.	276.899
26	23 or 24 or 25	1.188.990
27	12 and 22	20
28	12 and 26	16
29	27 or 28	20
30	limit 29 to (english or german)	20
31	remove duplicates from 30	**20**

Tabelle 4-146 (Anhang): Dokumentation der Recherche in Embase

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.12.2024	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (20)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	daratumumab/	8.246
2	Daratumumab.mp.	8.534
3	Darzalex.mp.	231
4	(HuMax CD38 or HuMax-CD38 or HuMaxCD38).mp.	10
5	(dalinvi or darasarex).mp.	0
6	(hlx 15 or hlx-15 or hlx15 or jnj 54767414 or jnj-54767414 or jnj54767414).mp.	2
7	945721-28-8.rn.	8.020
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	8.538
9	exp amyloidosis/	63.608
10	exp AL amyloidosis/	5.007
11	Amyloidos#s.mp.	59.833
12	9 or 10 or 11	68.755
13	8 and 12	922
14	random*.tw.	2.150.563
15	placebo*.mp.	549.989
16	double-blind*.tw.	258.169
17	14 or 15 or 16	2.437.287
18	13 and 17	95
19	18 not Medline.cr.	95
20	limit 19 to (english or german)	95
21	remove duplicates from 20	**70**

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

Tabelle 4-147 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov

Studienregister	*clinicaltrials.gov*
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	04.12.2024
Suchstrategie	DARATUMUMAB OR DARZALEX OR (HUMAX CD38) OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 OR DALINVI OR DARASAREX OR (HLX 15) OR HLX-15 OR HLX15 OR (JNJ 54767414) OR JNJ-54767414 OR JNJ54767414 OR 945721-28-8 [*Other Terms*]
Treffer	**378**

Tabelle 4-148 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR

Studienregister	*EU Clinical Trials Register*
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.12.2024
Suchstrategie	DARATUMUMAB OR DARZALEX OR (HUMAX CD38) OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 OR DALINVI OR DARASAREX OR (HLX 15) OR HLX-15 OR HLX15 OR (JNJ 54767414) OR JNJ-54767414 OR JNJ54767414 OR 945721-28-8 [*SearchTerm*]
Treffer	**117**

Tabelle 4-149 (Anhang): Dokumentation der Recherche in CTIS

Studienregister	*Clinical Trials Information System (CTIS)*
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials
Datum der Suche	04.12.2024
Suchstrategie	DARATUMUMAB, DARZALEX, (HUMAX CD38), HUMAX-CD38, HUMAXCD38, DALINVI, DARASAREX, (HLX 15), HLX-15, HLX15, (JNJ 54767414), JNJ-54767414, JNJ54767414, 945721-28-8 [*SearchTerm*]
Treffer	**63**

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 4.2.1 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-150 (Anhang): Übersicht der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Luo M, Zhu P, Nnane I, Xiong Y, Merlini G, Comenzo RL, Kastritis E, Wechalekar AD, Weiss BM, Tran N, Qin X, Vermeulen J, Sharma A, Sun Y, Zhou H. Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Modeling of Daratumumab Subcutaneous Administration in Patients With Light-Chain Amyloidosis. Journal of clinical pharmacology. 2022; 62(5):656-669	Endpunkte

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.1 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach mit dem zu bewertenden mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-151 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	378	377	1
EU-CTR	117	116	1
CTIS	63	62	1
Summe	**558**	**555**	**3**

Tabelle 4-152 (Anhang): In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT04895410	AbbVie. 2023 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: 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. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04895410	Population
2	NCT03314181	AbbVie. 2024 Jun 17. ClinicalTrials.gov: A Study of Combination Therapy With Venetoclax, Daratumumab and Dexamethasone (With and Without Bortezomib) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03314181	Population
3	NCT05308654	AbbVie. 2024 Okt 22. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Adverse Events and Change in Disease Activity in Adult Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Receiving Oral ABBV-453 Tablets. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05308654	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
4	NCT04956302	Abdullah K. 2024 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Panobinostat in Combination With Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04956302	Population
5	NCT03841565	Academic and Community Cancer Research United. 2022 Jun 15. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03841565	Population
6	NCT04756401	Academic and Community Cancer Research United. 2024 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Selinexor, Daratumumab, Carfilzomib and Dexamethasone for the Treatment of High-Risk, Recurrent or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04756401	Population
7	NCT04139304	AIDS Malignancy Consortium. 2024 Okt 16. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab and Dose-Adjusted EPOCH in Plasmablastic Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04139304	Population
8	NCT05776940	Air Force Military Medical University C. 2023 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Probiotic Supplementation Reduces Gastrointestinal Symptoms During the Therapy and Improves Therapeutic Response in AL Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05776940	Intervention
9	NCT04304144	Alexion Pharmaceuticals I. 2023 Nov 30. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of CAEL-101 in Patients With AL Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04304144	Intervention
10	NCT05486481	Alfred Chung MD. 2024 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Venetoclax, Daratumumab, and Dexamethasone for Systemic Light-Chain Amyloidosis With Translocation (11. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05486481	Intervention
11	NCT06149910	All4Cure. 2024 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Uptake and Utility of Clinical Pathways for Newly Diagnosed Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06149910	Population
12	NCT05408026	Alliance Foundation. 2023 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Study of Combination POM, BTZ, Low-Dose DEX, and DARA (PVD-DARA) in Patients With RRMM. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05408026	Population
13	NCT04009109	Alliance Foundation. 2024 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Study of Lenalidomide/Ixazomib/Dexamethasone/Daratumumab in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed MM. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04009109	Population
14	NCT03158688	Amgen. 2024 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Study of Carfilzomib, Daratumumab and Dexamethasone for Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03158688	Population
15	NCT05555329	Amsterdam UMC lV. 2022 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Alternative Dosing Scheme of Pomalidomide 4 mg Every Other Day Versus Pomalidomide 2 mg and 4 mg Every Day. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05555329	Intervention
16	NCT02751255	Amsterdam UMC lV. 2023 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With ATRA. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02751255	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
17	NCT03184194	Amsterdam UMC lV. 2024 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Nivolumab Combined With Daratumumab With or Without Low-dose Cyclophosphamide. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03184194	Population
18	NCT05641324	Anaveon AG. 2024 Feb 12. ClinicalTrials.gov: A Study of ANV419 Alone or in Combination With Approved Treatments in Patients With Multiple Myeloma (OMNIA-2). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05641324	Population
19	NCT03207542	Anderson Cancer Center MD. 2018 Jul 26. ClinicalTrials.gov: Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With Relapsed/Refractory B-cell or T-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03207542	Population
20	NCT03067571	Anderson Cancer Center MD. 2023 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03067571	Population
21	NCT03177460	Anderson Cancer Center MD. 2024 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Daratumumab or FMS Inhibitor JNJ-40346527 Before Surgery in Treating Patients With High-Risk, Resectable Localized or Locally Advanced Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03177460	Population
22	NCT03035357	Anderson Cancer Center MD. 2024 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Listeria or Daratumumab in Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03035357	Population
23	NCT03283917	Anderson Cancer Center MD. 2024 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Ixazomib, and Dexamethasone in AL Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03283917	Intervention
24	NCT03622775	Anderson Cancer Center MD. 2024 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treating Participants With Relapsed Multiple Myeloma After Stem Cell Transplant. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03622775	Population
25	NCT03763162	Anderson Cancer Center MD. 2024 Okt 10. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Followed by Daratumumab, Ixazomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03763162	Population
26	NCT03473730	Anderson Cancer Center MD. 2024 Okt 24. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treating Patients with Muscle Invasive Bladder Cancer or Metastatic Kidney Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03473730	Population
27	NCT04176718	Andrew Yee MD. 2024 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Carfilzomib, Pomalidomide, Dexamethasone In MM. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04176718	Population
28	NCT04942067	Ascentage Pharma Group Inc.. 2023 Okt 25. ClinicalTrials.gov: APG-2575 in Combination With Novel Therapeutic Regimens in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04942067	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
29	NCT04024384	Assistance Publique - H+ªpitaux de Paris. 2020 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Daratumumab as Maintenance After Peripheral Blood Stem Cell Transplantation From HLA-identical or Haploidentical Family Donor in the Treatment of Refractory or Relapsed Multiple Myeloma: a Phase 2 Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04024384	Population
30	NCT05054478	Assistance Publique - H+ªpitaux de Paris. 2021 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Primary Plasma Cell Leukemia: a Prospective Phase 2 Study Incorporating Daratumumab to Chemotherapy and Stem Cell Transplantation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05054478	Population
31	NCT05114109	Assistance Publique - H+ªpitaux de Paris. 2021 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Isatuximab in Type I Cryoglobulinemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05114109	Population
32	NCT05203003	Assistance Publique - H+ªpitaux de Paris. 2022 Jun 14. ClinicalTrials.gov: 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. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05203003	Population
33	NCT03836014	Assistance Publique - H+ªpitaux de Paris. 2023 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Continuous Versus Fixed Duration Therapy With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03836014	Population
34	NCT04204980	Assistance Publique - H+ªpitaux de Paris. 2024 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Desensitization in Kidney Allograft Using Daratumumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04204980	Population
35	NCT04223661	Attaya S. 2022 Dez 8. ClinicalTrials.gov: Frailty Score-guided Dosing of Lenalidomide, Dexamethasone and Daratumumab Induction Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04223661	Population
36	NCT06142396	Augusta University. 2024 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Pilot Study Dara-CyBorD in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients with Renal Failure. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06142396	Population
37	NCT03992170	AZIENDA OSPEDALIERA UNIV. 2019 Jun 20. ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab in Multiple Myeloma (MM) Patients in >VGPR/MRD-positive. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03992170	Population
38	NCT06107738	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. 2024 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Iberdomide and Daratumumab as Maintenance Therapy After an Autologous Stem Cell Transplant for Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06107738	Population
39	NCT05300451	Barry AB. 2024 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in HLA Desensitization Prior to Transplantation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05300451	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
40	NCT06297681	Beijing Chao YH. 2024 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: Combination of Daratumumab and BD Regimen and Dapagliflozin in the Treatment of M-protein Related Cardiac Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06297681	Population
41	NCT05974969	Biocad. 2023 Nov 18. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the PK, PD, Safety and Immunogenicity of Single IV Infusion of BCD-264 and Darzalex in Healthy Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05974969	Population
42	NCT06296121	Biocad. 2024 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: A Study of the Efficacy and Safety of Monotherapy With BCD-264 and Darzalex in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06296121	Population
43	NCT02841033	Boston Medical Center. 2021 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Daratumumab for the Treatment of Patients With AL Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02841033	Population
44	NCT06483139	Brigham and Women's Hospital. 2024 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Novel Treatments in Improving Renal Outcomes in Light Chain Cast Nephropathy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06483139	Population
45	NCT06549634	Brigham and Women's Hospital. 2024 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Biomarkers of AKI in Patients Receiving Daratumumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06549634	Population
46	NCT03098550	Bristol-Myers S. 2021 Jul 23. ClinicalTrials.gov: A Study to Test the Safety and Effectiveness of Nivolumab Combined With Daratumumab in Patients With Pancreatic, Non-Small Cell Lung or Triple Negative Breast Cancers, That Have Advanced or Have Spread. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03098550	Population
47	NCT02320058	Bristol-Myers S. 2021 Okt 5. ClinicalTrials.gov: 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. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02320058	Population
48	NCT02488759	Bristol-Myers S. 2023 Nov 13. ClinicalTrials.gov: An Investigational Immuno-therapy Study to Investigate the Safety and Effectiveness of Nivolumab, and Nivolumab Combination Therapy in Virus-associated Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02488759	Population
49	NCT01592370	Bristol-Myers S. 2024 Aug 29. ClinicalTrials.gov: An Investigational Immuno-Therapy Study to Determine the Safety and Effectiveness of Nivolumab and Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01592370	Population
50	NCT02060188	Bristol-Myers S. 2024 Nov 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Nivolumab Alone or Nivolumab Combination Therapy in Colon Cancer That Has Come Back or Has Spread. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02060188	Population
51	NCT03899155	Bristol-Myers S. 2024 Nov 19. ClinicalTrials.gov: Pan Tumor Rollover Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03899155	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
52	NCT06182774	Canadian Cancer Trials Group. 2024 Nov 12. ClinicalTrials.gov: Fixed Duration vs Continuous Daratumumab in Transplant Ineligible Older Adults With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06182774	Population
53	NCT03697629	Canadian Myeloma Research Group. 2022 Feb 15. ClinicalTrials.gov: A Study of an Accelerated Infusion Rate of Daratumumab in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03697629	Population
54	NCT03215524	Canadian Myeloma Research Group. 2023 Aug 4. ClinicalTrials.gov: A Study Of Daratumumab, Low-Dose Oral Dexamethasone and Cyclophosphamide With Or Without Pomalidomide. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03215524	Population
55	NCT04667663	Cancer T. 2023 Nov 27. ClinicalTrials.gov: CPD-DARA in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04667663	Population
56	NCT05896228	Carl Ola Landgren MP. 2024 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: Iberdomide, Daratumumab, Carfilzomib, and Dexamethasone (Iber-KDd) in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05896228	Population
57	NCT06100237	Carl Ola Landgren MP. 2024 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: Teclistamab or Talquetamab in Combination With Daratumumab for High-Risk Smoldering Myeloma (REVIVE Study). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06100237	Population
58	NCT03000452	Celgene. 2018 Okt 16. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Efficacy of the Combination of Daratumumab (DARA) Plus Durvalumab (DURVA) (D2) in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03000452	Population
59	NCT03651128	Celgene. 2022 Dez 15. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03651128	Population
60	NCT02807454	Celgene. 2023 Feb 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Safety and Efficacy for the Combination of Durvalumab and Daratumumab in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02807454	Population
61	NCT01946477	Celgene. 2023 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone or Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone and Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Following Lenalidomide-based Therapy in the First or Second Line Setting. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01946477	Population
62	NCT06232707	Celgene. 2024 Mai 31. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Alnuctamab Compared to Standard of Care Regimens in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06232707	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
63	NCT02773030	Celgene. 2024 Jun 25. ClinicalTrials.gov: 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. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02773030	Population
64	NCT04975997	Celgene. 2024 Nov 19. ClinicalTrials.gov: Open-label Study Comparing Iberdomide, Daratumumab and Dexamethasone (IberDd) Versus Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04975997	Population
65	NCT03989414	Celgene. 2024 Nov 29. ClinicalTrials.gov: 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). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03989414	Population
66	NCT04151667	Center and Research Institute HLMC. 2024 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Based Response Adapted Therapy for Older Adults With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04151667	Population
67	NCT05887206	Centre Hospitalier Univ. 2023 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Corneal Toxicity in Patients Treated by Belantamab Mafodotin. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05887206	Population
68	NCT06663943	Chao J. 2024 Okt 29. ClinicalTrials.gov: A Randomized Study on Pemphigus Treatment With Humanized CD38 Antibody CM313. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06663943	Population
69	NCT04810754	Charite University BG. 2021 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: An Open Label Study to Evaluate Daratumumab in Participants With Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04810754	Population
70	NCT06358638	Children's National Research Institute. 2024 Jun 20. ClinicalTrials.gov: Sickle Cell Disease Transplant Using a Nonmyeloablative Approach for Patients With Anti-donor Red Cell AntibodY. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06358638	Population
71	NCT03591744	City of Hope Medical Center. 2018 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Bortezomib, Dexamethasone, Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride, and Lenalidomide in Treating Participants With Plasma Cell Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03591744	Population
72	NCT05363111	City of Hope Medical Center. 2024 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Radioimmunotherapy (111Indium/225Actinium-DOTA-daratumumab) for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05363111	Population
73	NCT03311828	City of Hope Medical Center. 2024 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Copper 64Cu-DOTA-Daratumumab Positron Emission Tomography in Diagnosing Patients With Relapsed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03311828	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
74	NCT03346135	City of Hope Medical Center. 2024 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Daratumumab After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03346135	Population
75	NCT06287944	City of Hope Medical Center. 2024 Nov 21. ClinicalTrials.gov: 225Ac-DOTA-Anti-CD38 Daratumumab Monoclonal Antibody With Fludarabine, Melphalan and Total Marrow and Lymphoid Irradiation as Conditioning Treatment for Donor Stem Cell Transplant in Patients With High-Risk Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06287944	Population
76	NCT04280328	Corvus Pharmaceuticals I. 2022 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Study of Ciforadenant in Combination With Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04280328	Population
77	NCT03187262	Dana-Farber Cancer Institute. 2022 Nov 23. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Waldenstr+┬m Macroglobulinemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03187262	Population
78	NCT03236428	Dana-Farber Cancer Institute. 2024 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of the CD38 Antibody Daratumumab in Patients With High-Risk MGUS and Low-Risk Smoldering Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03236428	Population
79	NCT05004259	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2024 Jan 18. ClinicalTrials.gov: The Safety of Repurposing Daratumumab for Relapsed or Refractory Autoimmune Antibody Mediated Hemolytic Anemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05004259	Population
80	NCT05289687	Eastern Cooperative Oncology Group. 2023 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Daratumumab for Chemotherapy-Refractory Minimal Residual Disease in T Cell ALL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05289687	Population
81	NCT03937635	ECOG-ACRIN Cancer Research Group. 2024 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide, and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Treating Patients With High-Risk Smoldering Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03937635	Population
82	NCT04566328	ECOG-ACRIN Cancer Research Group. 2024 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Testing the Use of Combination Therapy in Adult Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma, the EQUATE Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04566328	Population
83	NCT03942224	Emory University. 2024 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Ixazomib, & Dexamethasone or Daratumumab, Bortezomib, & Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03942224	Population
84	NCT04352205	Emory University. 2024 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Daratumumab-Based Therapy for the Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma With Kidney Failure. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04352205	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
85	NCT05205252	Epizyme I. 2023 Aug 15. ClinicalTrials.gov: A Study of Tazemetostat in Combination With Various Treatments in Participants With Blood Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05205252	Population
86	NCT03180736	European Myeloma Network BV. 2022 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Comparison of Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide and a Proteasome InhibitorDaratumumab/Pomalidomide/Dexamethasone vs Pomalidomide/Dexamethasone. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03180736	Population
87	NCT03710603	European Myeloma Network BV. 2022 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, VELCADE (Bortezomib), Lenalidomide and Dexamethasone Compared to VELCADE, Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03710603	Population
88	NCT04166565	European Myeloma Network BV. 2022 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Combined With Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone for the Treatment of Multiple Myeloma Patients Presenting With Extramedullary Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04166565	Population
89	NCT04614636	Fate T. 2023 Sep 21. ClinicalTrials.gov: FT538 in Subjects With Advanced Hematologic Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04614636	Population
90	NCT05182073	Fate T. 2024 Aug 2. ClinicalTrials.gov: FT576 in Subjects With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05182073	Population
91	NCT06252792	FengYan J. 2024 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Dara-PD in the Treatment of Patients With First Relapse of Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06252792	Population
92	NCT06099912	FengYan J. 2024 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Individualized Dynamic Frailty-tailored Therapy (DynaFiT) in Elderly Patients With NDMM. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06099912	Population
93	NCT03095118	Fernando F. 2022 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treatment of PGNMID and C3 GN. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03095118	Population
94	NCT05913596	First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 2023 Sep 14. ClinicalTrials.gov: The Safety and Efficacy of CD38 Monoclonal Antibody Monotherapy for CaAMR in Renal Transplantation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05913596	Population
95	NCT04124497	Fondazione EMN. 2024 Jul 22. ClinicalTrials.gov: A Trial for Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04124497	Population
96	NCT04251065	Fondazione IL. 2022 Aug 2. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Plus Gemcitabine, Dexamethasone, Cisplatin in pt R/R CD38+ PTCL-NOS, AITL and TFH. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04251065	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
97	NCT04915248	Fondazione IL. 2024 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Combined Treatment of Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone in PBL Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04915248	Population
98	NCT04895917	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia. 2024 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Pomalidomide in Previously Treated Patients With AL Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04895917	Population
99	NCT06541860	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia. 2024 Aug 7. ClinicalTrials.gov: DAratumumab and REvlimid REfractory MM. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06541860	Population
100	NCT05835726	Fondazione Policlinico Univ. 2023 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Daratumumab-containing Induction Effects on Stem Cells Mobilization, colLection and Engraftment in Newly Diagnosed Multiple MyelomA Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05835726	Population
101	NCT04466475	Fred Hutchinson Cancer Center. 2024 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Radioimmunotherapy (211At-OKT10-B10) and Chemotherapy (Melphalan) Before Stem Cell Transplantation for the Treatment of Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04466475	Population
102	NCT04579523	Fred Hutchinson Cancer Center. 2024 Nov 12. ClinicalTrials.gov: -^{a}-^{a}-^{a}At-OKT10-B10 and Fludarabine Alone or in Combination With Cyclophosphamide and Low-Dose TBI Before Donor Stem Cell Transplant for the Treatment of Newly Diagnosed, Recurrent, or Refractory High-Risk Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04579523	Population
103	NCT03734198	French Innovative Leukemia Org. 2024 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Safety and Efficacy of the Association of Ibrutinib and Daratumumab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia with P53 Dysfunction. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03734198	Population
104	NCT05559788	Fu c. 2022 Sep 29. ClinicalTrials.gov: Real-World Use of Selinexor, Daratumumab and Dexamethasone in Chinese Patients With Multiple Myeloma at First Relapse. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05559788	Population
105	NCT04045028	Genentech I. 2023 Apr 7. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (PK), Pharmacodynamics (PD), and Preliminary Activity of Tiragolumab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04045028	Population
106	NCT05243342	Genentech I. 2024 Jul 11. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of XMAB24306 in Combination With Daratumumab in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05243342	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
107	NCT04910568	Genentech I. 2024 Nov 18. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of Cevostamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04910568	Population
108	NCT05646836	Genentech I. 2024 Dez 2. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of XmAb24306 in Combination With Cevostamab in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05646836	Population
109	NCT04824794	Genmab. 2024 Okt 31. ClinicalTrials.gov: GEN3014 Safety Trial in Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04824794	Population
110	NCT06015724	Georgetown University. 2024 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Anti-CD38 Antibody With KRAS Vaccine and Anti-PD-1 Antibody in Subjects With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Refractory Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06015724	Population
111	NCT06046287	Georgetown University. 2024 Nov 12. ClinicalTrials.gov: Daratumumab for Polyneuropathy Associated With MGUS. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06046287	Population
112	NCT04892446	Gilead S. 2024 Nov 1. ClinicalTrials.gov: Study of Magrolimab Combinations in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04892446	Population
113	NCT04246047	GlaxoSmithKline. 2024 Okt 24. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin, Bortezomib and Dexamethasone Versus Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04246047	Population
114	NCT06679101	GlaxoSmithKline. 2024 Nov 7. ClinicalTrials.gov: A Study of Belantamab Mafodotin Administered in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone (BRd) Versus Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Who Are Ineligible for Autologous Stem Cell Transplantation (TI-NDMM). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06679101	Population
115	NCT04288765	Grupo Cooperativo de Hemopat+ías Malignas. 2021 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone as First Line Treatment in Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04288765	Population
116	NCT03792620	Grupo de Estudos Multicentricos em Onco-Hematologia. 2019 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Intensified Treatment to Eligible MM New Patients CTD-Dara Induction, Follow by Dara Consolidation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03792620	Population
117	NCT06253637	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2024 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in VHR T-ALL Treated According to the ALL National Treatment Program. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06253637	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
118	NCT04661137	Hackensack MH. 2024 Jan 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Selinexor, in Combination With Carfilzomib, Daratumumab or Pomalidomide in Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04661137	Population
119	NCT04700176	Hackensack MH. 2024 Jan 10. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab With Pomalidomide, Dexamethasone, and All-Transretinoic Acid in Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04700176	Population
120	NCT03475628	Hellenic Society of Hematology. 2018 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Effects of Daratumumab Monotherapy on Bone Parameters in Patients With Relapsed and /or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03475628	Population
121	NCT03746652	Hellenic Society of Hematology. 2018 Nov 23. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Daratumumab in Combination With Ixazomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03746652	Population
122	NCT05581875	Hellenic Society of Hematology. 2022 Okt 17. ClinicalTrials.gov: 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. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05581875	Population
123	NCT05280275	Hellenic Society of Hematology. 2023 Dez 1. ClinicalTrials.gov: 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. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05280275	Population
124	NCT03450057	Hellenic Society of Hematology. 2024 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Daratumumab in Patients With Relapsed/Refractory Myeloma With Renal Impairment. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03450057	Population
125	NCT06636552	Hellenic Society of Hematology. 2024 Okt 10. ClinicalTrials.gov: 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 L. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06636552	Population
126	NCT05065970	HI-Bio ABC. 2024 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial to Assess Efficacy and Safety of the Human Anti-CD38 Antibody Felzartamab (MOR202) in IgA Nephropathy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05065970	Population
127	NCT04814615	Hoag Memorial HP. 2023 Jun 27. ClinicalTrials.gov: A Diagnostic Study of CD38-Targeted ImmunoPET of Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04814615	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
128	NCT03068351	Hoffmann-La R. 2020 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Study of Bromodomain and Extra-Terminal Protein (BET) Inhibitor RO6870810 as Mono- and Combination Therapy in Advanced Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03068351	Population
129	NCT02431208	Hoffmann-La R. 2021 Apr 2. ClinicalTrials.gov: A Study of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) Alone or in Combination With an Immunomodulatory Drug and/or Daratumumab in Participants With Multiple Myeloma (MM). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02431208	Population
130	NCT06055075	Hoffmann-La R. 2024 Dez 2. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating Safety, Tolerability, and Clinical Activity of Forimtamig-Based Treatment Combinations in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06055075	Population
131	NCT03837509	Incyte Corporation. 2023 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: INCB001158 Combined With Subcutaneous (SC) Daratumumab, Compared to Daratumumab SC, in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03837509	Population
132	NCT06119685	Indapta Therapeutics I. 2024 Okt 4. ClinicalTrials.gov: IDP-023 as a Single Agent and in Combination With Antibody Therapies in Patients With Advanced Hematologic Cancers. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06119685	Population
133	NCT05562882	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2022 Okt 3. ClinicalTrials.gov: A Clinical Trial to Assess Safety and Efficacy of Daratumumab in the Treatment of Primary Immune Thrombocytopenia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05562882	Population
134	NCT05832216	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2023 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Daratumumab to Overcome Platelet Transfusion Refractoriness in Patients With Aplastic Anemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05832216	Population
135	NCT05849740	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2023 Mai 24. ClinicalTrials.gov: An Exploratory Study of Cluster of Differentiation 38 (CD38) Monoclonal Antibody Combined Corticosteroid in Acquired Hemophilia A. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05849740	Population
136	NCT06158269	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2023 Dez 6. ClinicalTrials.gov: DVRd in the Treatment of Patients With Newly Diagnosed Double-hit Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06158269	Population
137	NCT05888870	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2024 Jan 12. ClinicalTrials.gov: ITI Using SCT800 Alone or Combining Daratumumab in Hemophilia A Adolescents and Adults With High Titer Inhibitor. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05888870	Population
138	NCT06570915	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2024 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Daratumumab for T Cell ALL With MRD-positive After Standard Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06570915	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
139	NCT02541383	Intergroupe Francophone dM. 2020 Dez 7. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Daratumumab in Transplant Eligible Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02541383	Population
140	NCT03289299	International Myeloma Foundation. 2023 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Aggressive Smoldering Curative Approach Evaluating Novel Therapies and Transplant. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03289299	Population
141	NCT02970747	iOMEDICO AG. 2024 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Non-interventional Study of Kyprolis-½ in Combination With Revlimid-½ and Dexamethasone or Dexamethasone Alone or in Combination With Darzalex-½ and Dexamethasone in Multiple Myeloma Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02970747	Population
142	NCT05284591	iOMEDICO AG. 2024 Okt 1. ClinicalTrials.gov: 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). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05284591	Population
143	NCT05954780	iOMEDICO AG. 2024 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Selinexor (Nexpovio-½) (SVd) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05954780	Population
144	NCT06170151	IRCCS SR. 2023 Dez 14. ClinicalTrials.gov: Role of18F-FDG PET-CT for Assessing and Predicting Response to Daratumumab and for Prognosis With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06170151	Population
145	NCT05704400	Istituto GG. 2023 Okt 31. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Anti-CD20 Ab Associated With Anti-CD38 in the Childhood Multidrug Dependent and Resistant Nephrotic Syndrome. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05704400	Population
146	NCT02116569	Janssen Pharmaceutical KK. 2016 Sep 26. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02116569	Population
147	NCT02497378	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: A Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Combination With Bortezomib and Dexamethasone (D-Vd) in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02497378	Population
148	NCT02918331	Janssen Pharmaceutical KK. 2020 Apr 3. ClinicalTrials.gov: A Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Japanese Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High-dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02918331	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
149	NCT03242889	Janssen Pharmaceutical KK. 2023 Apr 14. ClinicalTrials.gov: A Study of Subcutaneous Delivery of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03242889	Population
150	NCT00574288	Janssen Research & Development L. 2018 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Daratumumab (HuMax-½-CD38) Safety Study in Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00574288	Population
151	NCT01985126	Janssen Research & Development L. 2018 Jun 25. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor [PI] and Immunomodulatory Drug [IMiD]) or Are Double Refractory to a PI and an IMiD. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01985126	Population
152	NCT02413489	Janssen Research & Development L. 2018 Jun 26. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Proof of Concept Study of Daratumumab in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Diffuse Large B-Cell Lymphoma, and Follicular Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02413489	Population
153	NCT02477891	Janssen Research & Development L. 2019 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Early Access Treatment With Daratumumab for (Relapsed or Refractory) Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02477891	Population
154	NCT03320707	Janssen Research & Development L. 2019 Sep 6. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Healthy Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03320707	Population
155	NCT03023423	Janssen Research & Development L. 2019 Nov 20. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab in Combination With Atezolizumab Compared With Atezolizumab Alone in Participants With Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03023423	Population
156	NCT04264884	Janssen Research & Development L. 2020 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Pre-Approval Access for Administration of Daratumumab Subcutaneously (SC) in Participants Who Are Unable to Receive Intravenous (IV) Daratumumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04264884	Population
157	NCT02852837	Janssen Research & Development L. 2020 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Dose Escalation Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Chinese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Failed at Least 2 Prior Lines of Systemic Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02852837	Population
158	NCT02927925	Janssen Research & Development L. 2021 Jan 14. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of Daratumumab in Participants With Relapsed or Refractory Natural Killer/T-Cell Lymphoma (NKTCL), Nasal Type. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02927925	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
159	NCT03357952	Janssen Research & Development L. 2022 Dez 5. ClinicalTrials.gov: A Study of JNJ-63723283, an Anti-programmed Death-1 Monoclonal Antibody, Administered in Combination With Daratumumab, Compared With Daratumumab Alone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03357952	Population
160	NCT03011034	Janssen Research & Development L. 2022 Dez 30. ClinicalTrials.gov: Study to Separately Evaluate the Activity of Talacotuzumab (JNJ-56022473) or Daratumumab in Transfusion-Dependent Participants With Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) Who Are Relapsed or Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA) Treatment. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03011034	Population
161	NCT02874742	Janssen Research & Development L. 2023 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (D-RVd) Versus Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVd) in Subjects With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02874742	Population
162	NCT04121260	Janssen Research & Development L. 2023 Dez 8. ClinicalTrials.gov: A Study of Subcutaneous Delivery of JNJ-54767414 in Chinese Participants With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04121260	Population
163	NCT03871829	Janssen Research & Development L. 2023 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Retreatment in Participants With Multiple Myeloma Who Have Been Previously Treated With Daratumumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03871829	Population
164	NCT03384654	Janssen Research & Development L. 2023 Dez 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Participants Greater Than or Equal to (>=)1 and Less Than or Equal to (≤) 30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03384654	Population
165	NCT03277105	Janssen Research & Development L. 2024 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: A Study of Subcutaneous Versus (vs.) Intravenous Administration of Daratumumab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03277105	Population
166	NCT02136134	Janssen Research & Development L. 2024 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Addition of Daratumumab to Combination of Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02136134	Population
167	NCT01998971	Janssen Research & Development L. 2024 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: A Study of JNJ-54767414 (HuMax CD38) (Anti-CD38 Monoclonal Antibody) in Combination With Backbone Treatments for the Treatment of Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01998971	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
168	NCT02519452	Janssen Research & Development L. 2024 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab With the Addition of Recombinant Human Hyaluronidase (rHuPH20) for the Treatment of Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02519452	Population
169	NCT03217812	Janssen Research & Development L. 2024 Apr 25. ClinicalTrials.gov: A Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination With VMP (D-VMP), in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High-Dose Therapy (Asia Pacific Region). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03217812	Population
170	NCT03412565	Janssen Research & Development L. 2024 Mai 24. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination With Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03412565	Population
171	NCT03234972	Janssen Research & Development L. 2024 Mai 29. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Chinese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03234972	Population
172	NCT02316106	Janssen Research & Development L. 2024 Aug 16. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate 3 Dose Schedules of Daratumumab in Participants With Smoldering Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02316106	Population
173	NCT02195479	Janssen Research & Development L. 2024 Okt 8. ClinicalTrials.gov: A Study of Combination of Daratumumab and Velcade (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (DVMP) Compared to Velcade Melphalan-Prednisone (VMP) in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02195479	Population
174	NCT04181827	Janssen Research & Development L. 2024 Okt 9. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing JNJ-68284528, a CAR-T Therapy Directed Against B-cell Maturation Antigen (BCMA), Versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVd) or Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Participants With Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04181827	Population
175	NCT05438043	Janssen Research & Development L. 2024 Okt 9. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05438043	Population
176	NCT03901963	Janssen Research & Development L. 2024 Okt 9. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab Plus Lenalidomide Versus Lenalidomide Alone as Maintenance Treatment in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Minimal Residual Disease Positive After Frontline Autologous Stem Cell Transplant. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03901963	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
177	NCT05250973	Janssen Research & Development L. 2024 Okt 9. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab-Based Therapies in Participants With Amyloid Light Chain (AL) Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05250973	Vergleichstherapie
178	NCT04722146	Janssen Research & Development L. 2024 Okt 9. ClinicalTrials.gov: A Study of Teclistamab With Other Anticancer Therapies in Participants With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04722146	Population
179	NCT05050097	Janssen Research & Development L. 2024 Okt 10. ClinicalTrials.gov: A Study of Talquetamab With Other Anticancer Therapies in Participants With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05050097	Population
180	NCT06500884	Janssen Research & Development L. 2024 Okt 10. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Preventive Treatments for Talquetamab-related Oral Toxicity. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06500884	Intervention
181	NCT01615029	Janssen Research & Development L. 2024 Okt 10. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed and Relapsed-refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01615029	Population
182	NCT02252172	Janssen Research & Development L. 2024 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02252172	Population
183	NCT03652064	Janssen Research & Development L. 2024 Okt 24. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Daratumumab, VELCADE (Bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) With VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in Participants With Untreated Multiple Myeloma and for Whom Hematopoietic Stem Cell Transplant is Not Planned as Initial Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03652064	Population
184	NCT05455320	Janssen Research & Development L. 2024 Okt 24. ClinicalTrials.gov: 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. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05455320	Population
185	NCT06550895	Janssen Research & Development L. 2024 Okt 24. ClinicalTrials.gov: A Study of Ciltacabtagene Autoleucel and Talquetamab for the Treatment of Participants With High-Risk Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06550895	Population
186	NCT04133636	Janssen Research & Development L. 2024 Okt 24. ClinicalTrials.gov: A Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy Directed Against B-cell Maturation Antigen (BCMA) in Participants With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04133636	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
187	NCT05552222	Janssen Research & Development L. 2024 Okt 24. ClinicalTrials.gov: 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. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05552222	Population
188	NCT05083169	Janssen Research & Development L. 2024 Okt 24. ClinicalTrials.gov: 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. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05083169	Population
189	NCT04586426	Janssen Research & Development L. 2024 Okt 24. ClinicalTrials.gov: A Study of the Combination of Talquetamab and Teclistamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04586426	Population
190	NCT06577025	Janssen Research & Development L. 2024 Okt 26. ClinicalTrials.gov: A Study of Different Sequences of Cilta-cel, Talquetamab in Combination With Daratumumab and Teclistamab in Combination With Daratumumab Following Induction With Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone in Participants With Standard-risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06577025	Population
191	NCT03301220	Janssen Research & Development L. 2024 Okt 26. ClinicalTrials.gov: A Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Participants With High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03301220	Population
192	NCT05572515	Janssen Research & Development L. 2024 Okt 29. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Teclistamab Monotherapy Versus Pomalidomide, Bortezomib, Dexamethasone (PVd) or Carfilzomib, Dexamethasone (Kd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05572515	Population
193	NCT04108195	Janssen Research & Development L. 2024 Nov 1. ClinicalTrials.gov: A Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination With Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Participants With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04108195	Population
194	NCT02076009	Janssen Research & Development L. 2024 Nov 5. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02076009	Population
195	NCT02951819	Janssen Scientific Affairs LLC. 2021 Okt 8. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Dara-CyBorD in Previously Untreated and Relapsed Subjects With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02951819	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
196	NCT03447808	Jennifer W. 2024 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Ibrutinib in Treating Patients With Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03447808	Population
197	NCT06192979	Jin Lu MD. 2024 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Optimize First-line Treatment for AL Amyloidosis With t (11. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06192979	Intervention
198	NCT03768960	Johnson & Johnson Private Limited. 2022 Aug 16. ClinicalTrials.gov: A Study of DARZALEX (Daratumumab) In Indian Participants With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma, Whose Prior Therapy Included a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03768960	Population
199	NCT06615479	Juno Therapeutics I. 2024 Nov 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare the Efficacy and Safety of BMS-986393 Versus Standard Regimens in Adult Participants With Relapsed or Refractory and Lenalidomide-refractory Multiple Myeloma (QUINTESSENTIAL-2). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06615479	Population
200	NCT02336815	Karyopharm Therapeutics Inc. 2023 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Selinexor Treatment of Refractory Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02336815	Population
201	NCT02343042	Karyopharm Therapeutics Inc. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02343042	Population
202	NCT06413498	Kite AGC. 2024 Nov 25. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Anitocabtagene Autoleucel to Standard of Care Therapy in Participants With Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06413498	Population
203	NCT04052880	Larysa S. 2024 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Study of SubQ Dara With Dose-Attenuated Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone in Elderly NDMM. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04052880	Population
204	NCT04070378	Marc LG. 2023 Nov 29. ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab in Patients With Mild to Moderate Alzheimer's Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04070378	Population
205	NCT04714372	Masonic Cancer Center UoM. 2024 Okt 24. ClinicalTrials.gov: FT538 in Combination With Daratumumab in AML Acute Myeloid Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04714372	Population
206	NCT03432741	Mayo C. 2023 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Direct Tumor Microinjection and FDG-PET in Testing Drug Sensitivity in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma, Hodgkin Lymphoma, or Stage IV Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03432741	Population
207	NCT05392946	Mayo C. 2023 Dez 22. ClinicalTrials.gov: Iberdomide, Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma, IDEAL Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05392946	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
208	NCT04892264	Mayo C. 2024 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Belantamab Mafodotin, Lenalidomide, and Daratumumab for the Treatment of Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04892264	Population
209	NCT05654506	Mayo C. 2024 Mai 6. ClinicalTrials.gov: Daratumumab for Treatment of Proliferative Glomerulonephritis With Monoclonal Immune Deposits. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05654506	Population
210	NCT04868838	Mayo C. 2024 Mai 6. ClinicalTrials.gov: Daratumumab to Treat Active Lupus Nephritis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04868838	Population
211	NCT05497804	Mayo C. 2024 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Combination Treatment Therapy Approaches for the Treatment of High-Risk Multiple Myeloma, REACH Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05497804	Population
212	NCT03012880	Mayo C. 2024 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Ixazomib Citrate, Lenalidomide, Dexamethasone, and Daratumumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03012880	Population
213	NCT03477539	Mayo C. 2024 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treating Transplant-Eligible Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03477539	Population
214	NCT04230304	Mayo C. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Ibrutinib for the Treatment of Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, DIRECT Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04230304	Population
215	NCT01415882	Mayo C. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Ixazomib Citrate in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma That Is Not Refractory to Bortezomib. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01415882	Population
216	NCT05898646	Mayo C. 2024 Nov 13. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Maintenance Therapy for Improving Survival in Patients with Light Chain Amyloidosis, EMILIA Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05898646	Population
217	NCT06042725	Mayo C. 2024 Dez 2. ClinicalTrials.gov: MC210808 Venetoclax in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone (Ven-Rd), Daratumumab and Dexamethasone (Ven-Dd), or Daratumumab-Lenalidomide-Dexamethasone (Ven-DRd) for the Treatment of Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06042725	Population
218	NCT03665155	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 Jul 30. ClinicalTrials.gov: First-in- Human Imaging of Multiple Myeloma Using 89Zr-DFO-daratumumab, a CD38-targeting Monoclonal Antibody. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03665155	Population
219	NCT04467281	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022 Jul 1. ClinicalTrials.gov: A Study of PET/CT Scans With the Radioactive Tracer 89Zr-DFO-Daratumumab in People With Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04467281	Population
220	NCT03490344	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2023 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Short Course Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03490344	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
221	NCT05139225	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024 Feb 15. ClinicalTrials.gov: A Study of TTI-622 in Combination With Daratumumab Hyaluronidase-fihj in People With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05139225	Population
222	NCT03556332	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: A Study of Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone and Daratumumab for Patients With Relapsed/Refractory Myeloma With Salvage Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03556332	Population
223	NCT03290950	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024 Jul 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03290950	Population
224	NCT06083922	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024 Jul 30. ClinicalTrials.gov: A Study of CyBorD (Cyclophosphamide, Bortezomib, Dexamethasone) Plus Daratumumab in People With Monoclonal Gammopathy of Renal Significance (MGRS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06083922	Population
225	NCT04497961	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024 Okt 4. ClinicalTrials.gov: A Study of Health-Related Quality of Life in People with Multiple Myeloma Receiving Daratumumab or Lenalidomide. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04497961	Population
226	NCT03221634	Merck Sharp & Dohme LLC. 2019 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Daratumumab in Participants With Relapsed Refractory Multiple Myeloma (MK-3475-668/KEYNOTE-668). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03221634	Population
227	NCT03619252	Minsk Scientific-Practical Center for Surgery TaH. 2022 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Pneumococcal Vaccination of Multiple Myeloma Patients on Novel Agents. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03619252	Population
228	NCT03732703	Multiple Myeloma Research Consortium. 2021 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Myeloma-Developing Regimens Using Genomics (MyDRUG). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03732703	Population
229	NCT06464991	Nanjing IASO Biotechnology Co. L. 2024 Jun 18. ClinicalTrials.gov: A Phase III Study of Eque-cel in Subjects With Len-refractory RRMM (FUMANBA-03). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06464991	Population
230	NCT04210791	Nanjing University School of Medicine. 2024 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Autologous Stem Cell Transplantation for Patients With AL Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04210791	Intervention
231	NCT06376214	Nanjing University School of Medicine. 2024 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Daratumumab for Patients With Light Chain Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06376214	Intervention

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
232	NCT03606577	Nantes University Hospital. 2021 Apr 28. ClinicalTrials.gov: An Intensive Program With Quadruplet Induction and Consolidation Plus Tandem Autologous Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed High Risk Multiple Myeloma Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03606577	Population
233	NCT06353022	Nantes University Hospital. 2024 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Minimal Residual Disease-based Strategy With T-Cell Redirector After Treatment With Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06353022	Population
234	NCT05749276	Nantes University Hospital. 2024 Apr 18. ClinicalTrials.gov: 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). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05749276	Population
235	NCT03701321	National Cancer Institute (. 2023 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone With or Without Venetoclax in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03701321	Population
236	NCT06169215	National Cancer Institute (. 2024 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Comparing the Combination of Selinexor-Daratumumab-Velcade-Dexamethasone (Dara-SVD) With the Usual Treatment (Dara-RVD) for High-Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06169215	Population
237	NCT05907759	National Cancer Institute (. 2024 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Daratumumab for Relapsed/Refractory Primary Effusion Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05907759	Population
238	NCT04933539	National Cancer Institute (. 2024 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Subcutaneous Daratumumab, Once Weekly Carfilzomib, and Dexamethasone (DKd) in Patients With High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04933539	Population
239	NCT04827979	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2024 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Belatacept for Desensitization. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04827979	Population
240	NCT05671757	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2024 Nov 29. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Primary Antiphospholipid Syndrome. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05671757	Population
241	NCT03143036	National University Hospital S. 2018 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Thalidomide and Dexamethasone in Relapse and/or Refractory Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03143036	Population
242	NCT02955810	National University of Ireland GI. 2018 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Cyclophosphamide-Bortezomib-Dexamethasone (CyBorD) With Daratumumab (DARA). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02955810	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
243	NCT04136756	Nektar T. 2023 Jun 15. ClinicalTrials.gov: NKTR-255 in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma & Non-Hodgkin Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04136756	Population
244	NCT04972942	New York MC. 2023 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Targeted Immunotherapy After Myeloablative TBI-Based Conditioning & AlloHCT in CAYA With High Risk T-Cell ALL & Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04972942	Population
245	NCT06505369	North Estonia Medical Centre. 2024 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Bispecific T-cell Redirectors as Part of First Line Treatment in Transplant Eligible Multiple Myeloma Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06505369	Population
246	NCT01361711	Northwestern University. 2024 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Alemtuzumab-Ofatumumab in Previously Untreated Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01361711	Population
247	NCT05807048	NYU LH. 2024 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in STK11 Mutated NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05807048	Population
248	NCT02944565	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2019 Sep 9. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02944565	Population
249	NCT04775550	Omar Nadeem MD. 2024 Okt 18. ClinicalTrials.gov: DARA RVD for High Risk SMM. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04775550	Population
250	NCT02963493	Oncopeptides AB. 2022 Nov 22. ClinicalTrials.gov: A Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02963493	Population
251	NCT03481556	Oncopeptides AB. 2022 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) + Dex With Bortezomib or Daratumumab in Patients With RRMM. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03481556	Population
252	NCT04649060	Oncopeptides AB. 2023 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Study of Melflufen (Melphalan Flufenamide) in Combination With Daratumumab in Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04649060	Population
253	NCT04513639	Oslo University Hospital. 2022 Sep 21. ClinicalTrials.gov: The Relapse From MRD Negativity as Indication for Treatment (REMNANT) Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04513639	Population
254	NCT04703621	Ostfold HT. 2024 Apr 9. ClinicalTrials.gov: The DART Study- Daratumumab Treatment in ITP. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04703621	Population
255	NCT05277493	Peking Union Medical College Hospital. 2022 Apr 27. ClinicalTrials.gov: A Registry of Chinese AL Amyloidosis Patients Treated With Subcutaneous or Intravenous Daratumumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05277493	Studientyp

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
256	NCT04474938	Peking Union Medical College Hospital. 2022 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Combined With Bortezomib and Dexamethasone in Mayo 04 Stage III Light Chain Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04474938	Intervention
257	NCT06629818	Peking Union Medical College Hospital. 2024 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Combined with Venetoclax and Dexamethasone for Newly Diagnosed Light-Chain Amyloidosis with Translocation (11. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06629818	Intervention
258	NCT06385652	Peking University First Hospital. 2024 Apr 26. ClinicalTrials.gov: PET Imaging Study of 68Ga-NB381 in Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06385652	Population
259	NCT06418477	Peking University People's Hospital. 2024 Okt 1. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Bortezomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone Therapy for Patients with MIDD. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06418477	Population
260	NCT06627309	Peking University People's Hospital. 2024 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Rapid DFLC Response Predict CHR in AL Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06627309	Studientyp
261	NCT06697483	Peking University People's Hospital. 2024 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Risk Stratification and MRD-driven Maintenance for MM After ASCT. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06697483	Population
262	NCT03589222	PETHEMA Foundation. 2021 Feb 4. ClinicalTrials.gov: SELIBORDARA: Selinexor, Bortezomib and Daratumumab in Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03589222	Population
263	NCT05527340	PETHEMA Foundation. 2022 Sep 2. ClinicalTrials.gov: Iberdomide-dexamethasone Alone or in Combination With Standard MM Treatment Regimens in Transplant Ineligible Newly Diagnosed Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05527340	Population
264	NCT02415413	PETHEMA Foundation. 2022 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib in Treatment Patients Under 65 Years With High Risk Smoldering Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02415413	Population
265	NCT03742297	PETHEMA Foundation. 2022 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Treatment for Elderly Fit Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Aged Between 65 and 80 Years. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03742297	Population
266	NCT05218603	PETHEMA Foundation. 2022 Sep 16. ClinicalTrials.gov: 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. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05218603	Population
267	NCT05849610	PETHEMA Foundation. 2023 Nov 29. ClinicalTrials.gov: Teclistamab-Daratumumab and Talquestamab-Daratumumab in Newly Diagnosed High-risk Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05849610	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
268	NCT05020236	Pfizer. 2024 Okt 10. ClinicalTrials.gov: MagnetisMM-5: Study of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy and Elranatamab + Daratumumab Versus Daratumumab + Pomalidomide + Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05020236	Population
269	NCT05623020	Pfizer. 2024 Nov 13. ClinicalTrials.gov: A Study to Learn About the Effects of the Combination of Elranatamab (PF-06863135), Daratumumab, Lenalidomide or Elranatamab and Lenalidomide Compared With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Not Candidates for Transplant. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05623020	Population
270	NCT06581848	Pfizer. 2024 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Korean Post Marketing Surveillance for ELREXFIO (Elranatamab). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06581848	Intervention
271	NCT04751877	Poitiers University Hospital. 2022 Sep 7. ClinicalTrials.gov: 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 (GÙĐ 65. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04751877	Population
272	NCT03697655	Polish Myeloma Consortium. 2019 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Pre-emptive Daratumumab Therapy of Minimal Residual Disease Reappearance or Biochemical Relapse in Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03697655	Population
273	NCT04973137	Prothena Biosciences Ltd.. 2024 Nov 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Birtamimab in Mayo Stage IV Patients with AL Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04973137	Intervention
274	NCT06371534	Qilu Pharmaceutical Co. L. 2024 Apr 17. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Pharmacokinetic and Safety of QL2109 and DARZALEX FASPRO-½ in Healthy Adults. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06371534	Population
275	NCT05451771	Rajshekhar Chakraborty MD. 2024 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Venetoclax-Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory t(11. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05451771	Population
276	NCT05137054	Regeneron P. 2024 Nov 15. ClinicalTrials.gov: 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. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05137054	Population
277	NCT04088903	Ronald W. 2020 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab for Decreasing Circulating Antibodies in Sensitized Patients Awaiting Heart Transplantation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04088903	Population
278	NCT04610320	Ronald W. 2024 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Daratumumab-SC for Highly Sensitized Patients Awaiting Heart Transplantation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04610320	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
279	NCT06622005	Roswell Park Cancer Institute. 2024 Okt 1. ClinicalTrials.gov: SX-682 in Combination With Carfilzomib, Daratumumab-Hyaluronidase, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06622005	Population
280	NCT02283775	Sanofi. 2021 Jul 9. ClinicalTrials.gov: SAR650984, Pomalidomide and Dexamethasone in Combination in RRMM Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02283775	Population
281	NCT02999633	Sanofi. 2022 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Isatuximab in Lymphoblastic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02999633	Population
282	NCT02514668	Sanofi. 2022 Apr 25. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Isatuximab in Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02514668	Population
283	NCT03367819	Sanofi. 2022 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Isatuximab in Combination With REGN2810 (Cemiplimab) in Patients With Advanced Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03367819	Population
284	NCT04294459	Sanofi. 2023 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of Isatuximab in Patients Awaiting Kidney Transplantation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04294459	Population
285	NCT03637764	Sanofi. 2023 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Safety, Preliminary Efficacy and PK of Isatuximab (SAR650984) Alone or in Combination With Atezolizumab in Patients With Advanced Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03637764	Population
286	NCT01749969	Sanofi. 2023 Jul 13. ClinicalTrials.gov: SAR650984 (Isatuximab), Lenalidomide, and Dexamethasone in Combination in RRMM Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01749969	Population
287	NCT03733717	Sanofi. 2023 Sep 8. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Pharmacokinetics, Safety, and Preliminary Efficacy of Isatuximab in Chinese Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03733717	Population
288	NCT03769181	Sanofi. 2023 Okt 17. ClinicalTrials.gov: A Study of Isatuximab-based Therapy in Participants With Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03769181	Population
289	NCT02990338	Sanofi. 2023 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Pomalidomide, and Dexamethasone to Pomalidomide and Dexamethasone in Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02990338	Population
290	NCT02513186	Sanofi. 2024 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Study of Isatuximab Combined With Bortezomib + Cyclophosphamide + Dexamethasone (VCd) and Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethasone (VRD) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) Non Eligible for Transplant or No Intent for Immediate Transplantation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02513186	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
291	NCT03275285	Sanofi. 2024 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Carfilzomib And Dexamethasone To Carfilzomib And Dexamethasone In Relapse And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03275285	Population
292	NCT02812706	Sanofi. 2024 Apr 1. ClinicalTrials.gov: Isatuximab Single Agent Study in Japanese Relapsed AND Refractory Multiple Myeloma Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02812706	Population
293	NCT04045795	Sanofi. 2024 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Multi-center, Open-label, Phase 1b Study in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04045795	Population
294	NCT03860844	Sanofi. 2024 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Isatuximab in Combination With Chemotherapy in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Acute Myeloid Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03860844	Population
295	NCT03194867	Sanofi. 2024 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Isatuximab in Combination With Cemiplimab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03194867	Population
296	NCT04643002	Sanofi. 2024 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Isatuximab in Combination With Novel Agents in RRMM - Master Protocol. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04643002	Population
297	NCT04270409	Sanofi. 2024 Okt 31. ClinicalTrials.gov: Isatuximab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in High-risk Smoldering Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04270409	Population
298	NCT01084252	Sanofi. 2024 Nov 1. ClinicalTrials.gov: Phase 1/2 Dose Escalation and Efficacy Study of Anti-CD38 Monoclonal Antibody in Patients With Selected CD38+ Hematological Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01084252	Population
299	NCT06356571	Sanofi. 2024 Nov 22. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate Subcutaneous Isatuximab in Combination With Weekly Carfilzomib and Dexamethasone in Adult Participants With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06356571	Population
300	NCT03319667	Sanofi. 2024 Nov 27. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Clinical Benefit of Isatuximab in Combination With Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone in Adults With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Not Eligible for Transplant. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03319667	Population
301	NCT04309981	Sara VL. 2023 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial Using Humanized CART Directed Against BCMA (ARI0002h) in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma to Proteasome Inhibitors, Immunomodulators and Anti-CD38 Antibody. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04309981	Population
302	NCT05857982	Second Affiliated Hospital of Soochow University. 2023 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Mitoxantrone Hydrochloride Liposome Injection in the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05857982	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
303	NCT04065308	Seoul National University Hospital. 2019 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Daratumumab With DCEP for Multiple Myeloma With Plasmacytoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04065308	Population
304	NCT05679258	Shanghai HB. 2024 Jun 28. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare the PK , Safety, Tolerability, and Immunogenicity of HLX15 With Daratumumab in Male Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05679258	Intervention
305	NCT06398457	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 2024 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Darzalex Faspro (Daratumumab and Hyaluronidase-fihj) Before Standard Desensitization and Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Adult Patients at High-risk for Primary Graft Failure Secondary to Donor Specific Antibodies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06398457	Population
306	NCT03695744	Singapore General Hospital. 2023 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Newly Diagnosed Transplant Ineligible Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03695744	Population
307	NCT04205240	Srinivas D. 2023 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Reduce Intensity Conditioning Donor Stem Cell Transplant for the Treatment of Relapsed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04205240	Population
308	NCT06189833	Stichting European MN. 2024 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study Applying MRD Techniques for Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma Treated With D-VRd Prior To and After High-dose Therapy Followed by ASCT - TAURUS. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06189833	Population
309	NCT03896737	Stichting European MN. 2024 Okt 1. ClinicalTrials.gov: Daratumumab-bortezomib-dexamethasone (Dara-VCd) vs Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTd), Then Maintenance With Ixazomib (IXA) or IXA-Dara. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03896737	Population
310	NCT04131309	Stichting European MN. 2024 Okt 18. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab Monotherapy in Previously Untreated Patients With Stage 3B Light Chain (AL) Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04131309	Intervention
311	NCT05028348	Stichting European MN. 2024 Okt 26. ClinicalTrials.gov: A Study of Combination of Selinexor, Pomalidomide, and Dexamethasone (SPd) Versus Elotuzumab, Pomalidomide, and Dexamethasone (EloPd) in Subject With Previously Treated Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05028348	Population
312	NCT05257083	Stichting European MN. 2024 Nov 14. ClinicalTrials.gov: A Study of 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. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05257083	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
313	NCT06187441	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. 2024 Aug 19. ClinicalTrials.gov: FeAsiBility of a Treatment Free Interval in Newly Diagnosed MM Patients Treated With Daratumumab-lenalidomide-dexamethasone (HOVON174MM). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06187441	Population
314	NCT03537599	Sumithira V. 2022 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Donor Lymphocyte Infusion in Treating Participants With Relapsed Acute Myeloid Leukemia After Stem Cell Transplant. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03537599	Population
315	NCT05561387	SWOG Cancer RN. 2024 Mai 6. ClinicalTrials.gov: Comparing Combinations of Drugs to Treat Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) When a Stem Cell Transplant is Not a Medically Suitable Treatment. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05561387	Population
316	NCT06022939	SWOG Cancer RN. 2024 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Comparing Dara-VCd Chemotherapy Plus Stem Cell Transplant to Dara-VCd Chemotherapy Alone for People Who Have Newly Diagnosed AL Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06022939	Intervention
317	NCT04071457	SWOG Cancer RN. 2024 Aug 23. ClinicalTrials.gov: S1803, Lenalidomide +/- Daratumumab/rHuPh20 as Post-ASCT Maintenance for MM w/MRD to Direct Therapy Duration. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04071457	Population
318	NCT02807558	Syros P. 2024 Jan 19. ClinicalTrials.gov: A Biomarker-Directed Phase 2 Trial of Tamibarotene (SY-1425) in Participants With Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02807558	Population
319	NCT03439293	Takeda. 2024 Jul 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Ixazomib+Daratumumab+Dexamethasone (IDd) in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03439293	Population
320	NCT05556616	Takeda. 2024 Jul 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Modakafusp Alfa in Adult Participants With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05556616	Population
321	NCT05590377	Takeda. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Modakafusp Alfa Together With Daratumumab Adults With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05590377	Population
322	NCT04776018	Takeda. 2024 Okt 2. ClinicalTrials.gov: A Study Of TAK-981 Given With Monoclonal Antibodies (mAbs) In Adults With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04776018	Population
323	NCT04065789	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2022 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib in Combination With Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-ineligible NDMM Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04065789	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
324	NCT04790474	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Ixazomib-pomalidomide-dexamethasone As Second or Third-line Combination Treatment for Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Previously Treated with Daratumumab, Lenalidomide and Bortezomib. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04790474	Population
325	NCT05259839	TeneoOne Inc.. 2024 Jun 7. ClinicalTrials.gov: 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 Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05259839	Population
326	NCT05088330	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2021 Okt 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Access of Daratumumab Combined With VRD in the Treatment of Patients With Standard-risk Newly Diagnosed MM. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05088330	Population
327	NCT05561049	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2022 Sep 30. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination With Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone Regimens in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05561049	Population
328	NCT06409702	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2024 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Treatment of High-risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma With Minimal Residual Disease Detection. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06409702	Population
329	NCT06497738	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2024 Jul 12. ClinicalTrials.gov: A Prospective Study Comparing DRd With VRd-lite in Elderly Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06497738	Population
330	NCT05511428	Thomas Jefferson University. 2024 Feb 9. ClinicalTrials.gov: Home Based Daratumumab Administration for Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05511428	Population
331	NCT05306587	Thomas L. 2024 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Provided at Home Experience An Open, Single-center, Mixed-method Project. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05306587	Population
332	NCT05403138	Tianjin Medical University General Hospital. 2024 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Daratumumab in Patients With Anti-Aquaporin 4 Antibody Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05403138	Population
333	NCT06348147	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. 2024 Okt 15. ClinicalTrials.gov: Dara-RVd Induction for Newly Diagnosed Multiple Myeloma With Autologous Stem Cell Transplantation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06348147	Population
334	NCT00721305	Universidad dA. 2011 Okt 4. ClinicalTrials.gov: Lovastatin: Immunomodulatory Value Evaluation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00721305	Intervention

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
335	NCT02977494	Universit+±tsklinikum H. 2022 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Severe Renal Impairment. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02977494	Population
336	NCT05675319	Universit+±tsklinikum H. 2024 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Allogeneic Stem Cell Transplantation vs. Conventional Therapy as Salvage Therapy for Relapsed / Progressive Patients With Multiple Myeloma After First-line Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05675319	Population
337	NCT06477783	Universitaire Ziekenhuizen KUL. 2024 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Study on the Clinical Efficacy of Teclistamab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06477783	Intervention
338	NCT06251076	University Health Network T. 2024 Aug 26. ClinicalTrials.gov: Plan Development for Giving Teclistamab in the Outpatient Setting. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06251076	Intervention
339	NCT03757221	University Hospital C. 2019 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Ixazomib -Daratumumab Without Dexamethasone (IDara) in Elderly Relapse Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03757221	Population
340	NCT05145296	University Hospital G. 2023 Jun 2. ClinicalTrials.gov: The Safety/Efficacy Of Daratumumab With Belatacept In Highly HLA-Sensitized Patients Awaiting Kidney Transplantation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05145296	Population
341	NCT02626481	University Hospital L. 2021 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab in Combination With Dexamethasone in Resistant or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02626481	Population
342	NCT02816476	University Hospital L. 2021 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Therapy for Patients With Refractory or Relapsed AL Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02816476	Population
343	NCT03993912	University Hospital L. 2024 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Compare Lenalidomide and Subcutaneous Daratumumab vs Lenalidomide and Dexamethasone in Frail Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High Dose Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03993912	Population
344	NCT05572229	University Hospital L. 2024 Aug 2. ClinicalTrials.gov: Study of Teclistamab in Combination in Elderly Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05572229	Population
345	NCT03669445	University Hospital T. 2020 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Study Association of Lenalidomide, Ixazomib, Dexamethasone and Daratumumab in Newly Diagnosed Standard Risk Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03669445	Population
346	NCT03224507	University of Alabama at Birmingham. 2023 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Monoclonal Antibody-Based Sequential Therapy for Deep Remission in Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03224507	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
347	NCT05231629	University of Alabama at Birmingham. 2023 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Sequential Therapy in Multiple Myeloma Guided by MRD Assessments. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05231629	Population
348	NCT05434689	University of Alabama at Birmingham. 2024 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: COMbination Regimens in MM Post AHCT to elimiNate MRD Utilizing IbERdomide. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05434689	Population
349	NCT04991103	University of Alabama at Birmingham. 2024 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Minimal Residual Disease Response-adapted Deferral of Transplant in Dysproteinemia (MILESTONE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04991103	Population
350	NCT04396496	University of Arkansas. 2023 Nov 13. ClinicalTrials.gov: Treatment of POEMS Syndrome With Daratumumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04396496	Population
351	NCT03004287	University of Arkansas. 2024 Okt 9. ClinicalTrials.gov: 2015-12: a Study Exploring the Use of Early and Late Consolidation/Maintenance Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03004287	Population
352	NCT03590652	University of California SD. 2024 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Ixazomib, Pomalidomide, and Dexamethasone as Salvage Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03590652	Population
353	NCT04198623	University of California SF. 2023 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Montelukast in Reducing the Incidence and Severity of Monoclonal Antibodies Associated Infusion Reactions. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04198623	Population
354	NCT04407442	University of California SF. 2024 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Azacitidine, and Dexamethasone for Treatment of Patients With Recurrent or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Daratumumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04407442	Population
355	NCT03500445	University of Chicago. 2024 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone (DKRd) in Newly Diagnosed, Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03500445	Population
356	NCT01665794	University of Chicago. 2024 Nov 19. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01665794	Population
357	NCT04656951	University of Cologne. 2022 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Daratumumab for First Line Treatment of Transplant-ineligible Myeloma Patients Followed by Daratumumab Re-treatment at First Relapse. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04656951	Population
358	NCT04925193	University of Colorado D. 2024 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Personalized Selinexor-based Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04925193	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
359	NCT05695508	University of Heidelberg Medical Center. 2024 Okt 23. ClinicalTrials.gov: GMMG-HD10 / DSMM-XX / 64007957MMY2003, MajesTEC-5. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05695508	Population
360	NCT03188172	University of Leeds. 2024 Mai 14. ClinicalTrials.gov: MUK Nine b: OPTIMUM Treatment Protocol. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03188172	Population
361	NCT04268498	University of Miami. 2024 Jun 14. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Newly-Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04268498	Population
362	NCT04140162	University of Michigan Rogel Cancer Center. 2024 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study With Minimal Residual Disease (MRD) Driven Adaptive Strategy in Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) With Upfront Daratumumab-based Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04140162	Population
363	NCT04635189	University of Rochester. 2024 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Steroid Sparing Treatment With in Newly Diagnosed Transplant Ineligible Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04635189	Population
364	NCT03829371	University of Turin I. 2024 Mai 8. ClinicalTrials.gov: STUDY COMPARING TWO STANDARD TREATMENTS IN AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION INELIGIBLE POPULATION AFFECTED BY MULTIPLE MYELOMA. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03829371	Population
365	NCT06571864	University of Turin I. 2024 Aug 26. ClinicalTrials.gov: AL Amyloidosis and Anti-CD38-Daratunumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06571864	Intervention
366	NCT04782687	US OR. 2024 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Study of Selinexor Plus DRd for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04782687	Population
367	NCT02419118	Vejle H. 2017 Nov 7. ClinicalTrials.gov: 'Monoclonal Antibodies for Treatment of Multiple Myeloma. Emphasis on the CD38 Antibody Daratumumab '. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02419118	Population
368	NCT04230031	Wake Forest University Health Sciences. 2022 Apr 21. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Daratumumab Pre-Mobilization and Post-ASCT in Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04230031	Population
369	NCT04361851	Wake Forest University Health Sciences. 2022 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Study of Dara-Pembro for Multiple Myeloma Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04361851	Population
370	NCT04113018	Wake Forest University Health Sciences. 2024 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab Combined With Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04113018	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
371	NCT04150692	Washington University School of Medicine. 2022 Jan 24. ClinicalTrials.gov: Escalation of Daratumumab Frequency Following Biochemical Progression in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04150692	Population
372	NCT03679624	Weill Medical College of Cornell University. 2023 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Plus Ibrutinib in Patients With Waldenstr╤╟m's Macroglobulinemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03679624	Population
373	NCT04302324	Weill Medical College of Cornell University. 2024 Jun 26. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Daratumumab, Clarithromycin, Pomalidomide And Dexamethasone (D-ClaPd) In Multiple Myeloma Patients Previously Exposed to Daratumumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04302324	Population
374	NCT04270175	Weill Medical College of Cornell University. 2024 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) in Relapsed/Refractory Light Chain Amyloidosis Patients Previously Exposed to Daratumumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04270175	Population
375	NCT04922723	West Virginia University. 2024 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Radiation/Temozolomide and Immunotherapy With Daratumumab to Improve Antitumor Efficacy in Glioblastoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04922723	Population
376	NCT06140966	Wuhan Union Hospital C. 2024 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Daratumumab and Carfilzomib-based Induction/Consolidation/Maintenance Therapy in Transplant-eligible, Ultra High-risk, Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06140966	Population
377	NCT06455748	Yongyong MA. 2024 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Daratumumab/Daratumumab and Hyaluronidase-fihj in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone for the Treatment of Patients With Newly Diagnosed AL Amyloidosis: a Prospective, Multicenter, Single-arm Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06455748	Intervention
EU Clinical Trials Register			
378	2012-000589-38	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG. 2018 Jul 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000589-38	Population
379	2016-003554-33	Amgen Inc. 2017 Sep 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-label, Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Dexamethasone, and Daratumumab to Carfilzomib and Dexamethasone for the treatment of Patients With Relapsed or Refractory Multiple Mye.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003554-33	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
380	2019-001169-34	Amgen Inc.. 2020 Mrz 25. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Phase 2 Study Treating Subjects With First or Second Relapse of Multiple Myeloma with Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone (KPd). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001169-34	Population
381	2021-006646-12	Amsterdam UMC. 2024 Apr 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Alternative dosing scheme of pomalidomide 4 mg every other day versus pomalidomide 2 mg and 4 mg every day: reduction in costs, same efficacy? A PKPD bioequivalence pilot study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006646-12	Intervention
382	2018-004330-15	Assistance Publique - H ├Ãpitaux de Paris (AP-HP). 2019 Jan 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A multi-center phase III randomized study comparing continuous versus fixed duration therapy with Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for relapsed multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004330-15	Population
383	2019-004170-26	Assistance-Publique - H ├Ãpitaux de Paris. 2021 Apr 8. ClinicalTrialsRegister.eu: PRIMARY PLASMA CELL LEUKEMIA: A PROSPECTIVE PHASE II STUDY INCORPORATING DARATUMUMAB TO CHEMOTHERAPY AND STEM CELL TRANSPLANTATION PCL-2 Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004170-26	Population
384	2018-000386-36	AZIENDA OSPEDALIERA UNIV. 2018 Dez 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Pilot study on the efficacy of Daratumumab in Multiple Myeloma (MM) patients in >VGPR/MRD-positive by next generation flow (NGF). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000386-36	Population
385	2013-003939-30	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2014 Mrz 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent and Metastatic Microsatellite High (MSI-H) Colon Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003939-30	Population
386	2017-000367-33	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2017 Aug 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Nivolumab Combined with Daratumumab in Participants with Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000367-33	Population
387	2018-001030-17	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2018 Dez 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Multiple Phase 1/2 Cohorts of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combination Regimens Across Relapsed/Refractory Hematologic Malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001030-17	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
388	2018-004362-34	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2020 Mrz 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Pan Tumor Study for Long-term Treatment of Cancer Patients Who Have Participated in BMS sponsored Trials Investigating Nivolumab and Other Cancer Therapies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004362-34	Population
389	2016-000860-40	Celgene Corporation. 2016 Aug 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1B/2A Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Study to Determine the Maximum Tolerated Dose, Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of CC-220 as Monotherapy and in .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000860-40	Population
390	2018-001023-38	Celgene Corporation. 2019 Mai 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open Label Study to Compare the Efficacy and Safety of BB2121 Versus Standard Triplet Regimens in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (Rrmm) (.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001023-38	Population
391	2018-004767-31	Celgene Corporation. 2019 Okt 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2, Multicenter, Open-label, Study to Determine the Recommended Dose and Regimen, and Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of CC-92480 in Combination with Standard Treatments in Su.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004767-31	Population
392	2020-000431-49	Celgene Corporation. 2021 Okt 18. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000431-49	Population
393	2016-001209-17	Celgene International II S ├. 2016 Sep 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 2, MULTICENTER, OPEN-LABEL, STUDY TO DETERMINE THE SAFETY AND EFFICACY FOR THE COMBINATION OF DURVALUMAB (DURVA) AND DARATUMUMAB (DARA) (D2) IN SUBJECTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPL.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001209-17	Population
394	2016-003801-32	Celgene International II S ├. 2017 Mai 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicenter, Single-arm, Phase 2 Study to Determine the Efficacy for the Combination of Daratumumab (DARA) Plus Durvalumab (DURVA) (D2) in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RR.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003801-32	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
395	2021-000962-14	Charit ├® - Univ. 2021 Jul 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A Monocenter, Open Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Daratumumab in Combination with Standard Background Therapy in Participants with Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000962-14	Population
396	2018-003535-30	CHRU dL. 2019 Mai 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Study Comparing Lenalidomide and Daratumumab Subcutaneous Injection (R-Dara SC) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Frail Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003535-30	Population
397	2015-002221-19	CHRU of Lille. 2015 Okt 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter Open label Phase II study of Daratumumab in combination with dexamethasone in Multiple Myeloma resistant or refractory to Bortezomib and Lenalidomide and Pomalidomide Ô_' an IFM 2014-04.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002221-19	Population
398	2018-001646-34	CHU CAEN. 2019 Jan 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTICENTRE OPEN-LABEL PHASE II STUDY OF IXAZOMIB -DARATUMUMAB WITHOUT DEXAMETHASONE (IDARA) IN ELDERLY RELAPSE REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001646-34	Population
399	2022-001594-31	CHU de LILL. 2022 Aug 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study of Teclistamab in Combination with Daratumumab or Lenalidomide in Elderly Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001594-31	Population
400	2016-000287-42	CHU dL. 2016 Mai 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicentre Open label Phase II study of Daratumumab in AL Amyloidosis Patients not in VGPR or Better. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000287-42	Population
401	2018-001960-45	CHU of Nantes. 2019 Apr 15. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 Int.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001960-45	Population
402	2014-005189-31	Dept Hematology SLB. 2014 Dez 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Ô_oMonoclonal antibodies for treatment of multiple myeloma. Present status and aspects of effector mechanisms with emphasis on the CD38 antibody daratumumab Ô__. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005189-31	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
403	2018-002089-37	European MN. 2019 Mrz 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTICENTER, OPEN LABEL, RANDOMIZED PHASE II STUDY COMPARING DARATUMUMAB combined with BORTEZOMIB-CYCLOPHOSPHAMIDE-DEXAMETHASONE (Dara-VCd) VERSUS THE ASSOCIATION OF BORTEZOMIB-THALIDOMIDE-DEXAME.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002089-37	Population
404	2018-004333-33	European MN. 2019 Jul 8. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 2 study of daratumumab monotherapy in previously untreated patients with stage 3B light chain (AL) amyloidosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004333-33	Intervention
405	2018-002992-16	European Myeloma Network E. 2019 Jan 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, VELCADE (bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) vs VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in Subjects with Previously Untreated Multiple.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002992-16	Population
406	2018-002090-21	Fondazione EMN. 2019 Mai 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab, pomalidomide and dexamethasone for del(17p) positive relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma patients [DEDALO]. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002090-21	Population
407	2019-001962-13	FONDAZIONE IRCC. 2021 Jan 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A multi-center open label phase II study of daratumumab and pomalidomide in previously treated patients with AL amyloidosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001962-13	Population
408	2018-002644-91	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLU. 2020 Mrz 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II, open label, multicenter trial of Daratumumab in combination with Gemcitabine, Dexamethasone and Cisplatin (D-GDP) in patients with relapsed/refractory CD38 positive peripheral T-cell ly.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002644-91	Population
409	2020-000409-94	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLU. 2021 Mrz 18. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open Label, Phase 2 Study to Evaluate Activity and Safety of Daratumumab in combination with Bortezomib and Dexamethasone in patients with Relapsed or Refractory Plasmablastic lymphoma (DALYA tr.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000409-94	Population
410	2017-002326-21	Fundaci ├ │ n PETH. 2018 Mai 11. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Multicenter, Phase 2 trial of selinexor (KPT-330), bortezomib and low-dose dexamethasone plus daratumumab (SELIBORDARA) for the treatment of patients with refractory or relapsed and .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002326-21	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
411	2017-000044-18	Fundaci ├ n PETH. 2018 Jul 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Induction therapy with bortezomib-melphalan and prednisone (VMP) followed by lenalidomide and dexamethasone (Rd) versus carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd) plus/minus daratumumab, 18 .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000044-18	Population
412	2021-002190-25	Fundacion PETH. 2022 Jun 9. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002190-25	Population
413	2005-006163-31	Genmab A. 2006 Mai 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A single-arm, international, multi-center trial of HuMax-CD20, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia who have failed fludarabine and alem.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006163-31	Population
414	2020-003781-40	Genmab A. 2021 Jan 11. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Trial of GEN3014 (HexaBody┬«-CD38) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma and Other Hematologic Malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003781-40	Population
415	2021-001798-21	Gilead Sciences I. 2022 Jan 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Multi-Arm Study of Magrolimab Combinations in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001798-21	Population
416	2017-004810-25	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2018 Jul 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, Open Label, Randomized, Two-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of the Antibody Drug Conjugate GSK2857916 in Participants with Multiple Myeloma Who Had 3 or Mo.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004810-25	Population
417	2018-003993-29	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2020 Mai 12. ClinicalTrialsRegister.eu: DREAMM 7: A Multicenter, Open-Label, Randomized Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone (B-Vd) Compared with th.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003993-29	Population
418	2021-004151-16	GlaxoSmithKline SA. 2021 Nov 22. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 Participa.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004151-16	Intervention

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
419	2021-003008-42	-Group Alpha I. 2021 Dez 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Single-Arm, Open-Label, Phase 1/2 Study of ZN-d5 for the Treatment of Relapsed or Refractory Light Chain (AL) Amyloidosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003008-42	Population
420	2022-000281-18	Haukeland University Hospital DoOaMP. 2022 Apr 21. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 i.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000281-18	Population
421	2021-001990-22	Hellenic Society of Haematology (HSH). 2021 Aug 9. ClinicalTrialsRegister.eu: An Investigator-Initiated, Phase II, Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Prospective Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Alternating Bortezomib-Based Regimens in Combination with.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001990-22	Population
422	2017-003951-44	Hellenic Society of Hematology. 2017 Dez 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Prospective, Multicenter, Non-comparative, Open-label, Phase II Study to Evaluate the Effects of Daratumumab Monotherapy on Bone Parameters in Patients with Relapsed and /or Refractory Multiple M.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003951-44	Population
423	2017-003950-18	Hellenic Society of Hematology. 2017 Dez 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy of Daratumumab in Patients with Relapsed/Refractory Myeloma with Renal Impairment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003950-18	Population
424	2018-002282-19	Hellenic Society of Hematology. 2018 Sep 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicenter, Open-label, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Daratumumab in Combination with Ixazomib and Dexamethasone as Second Line Therapy in Multiple Myeloma Pat.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002282-19	Population
425	2021-006792-42	Hellenic Society of Hematology (EAE). 2022 Mrz 9. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006792-42	Population
426	2022-001941-19	Hellenic Society of Hematology (EAE). 2022 Okt 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 1/2, DOSE AND SCHEDULE EVALUATION STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY AND CLINICAL ACTIVITY OF BELANTAMAB MAFODOTIN ADMINISTERED IN COMBINATION WITH POMALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE WITH OR WITHO.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001941-19	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
427	2021-005856-12	Helsinki University Central Hospital. 2022 Jan 31. ClinicalTrialsRegister.eu: Monoclonal gammopathies of renal significance (MGRS) in Finland. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005856-12	Population
428	2016-002600-90	HOVON Foundation. 2017 Jun 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy and tolerability of ixazomib, daratumumab and low dose dexamethasone (IDd) followed by ixazomib and daratumumab maintenance therapy until progression for a maximum of 2 years in unfit and .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002600-90	Population
429	2018-004076-35	Incyte Corporation. 2019 Aug 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Open-Label Phase 1/2 Study of INCB001158 Combined With Subcutaneous (SC) Daratumumab, Compared to Daratumumab SC, in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004076-35	Population
430	2014-004781-15	Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). 2015 Okt 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Study of Daratumumab in Combination with Bortezomib (VELCADE), Thalidomide, and Dexamethasone (VTD) in the First Line Treatment of Transplant Eligible Subjects with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004781-15	Population
431	2007-003783-22	Janssen-Cilag International NV. 2008 Dez 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab (HuMax-CD38) safety study in multiple myeloma Ô_' Open label, dose-escalation followed by open label, single-arm study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003783-22	Population
432	2011-005709-62	Janssen-Cilag International NV. 2012 Aug 1. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open label, International, Multicenter, Dose Escalating Phase 1/2 Trial Investigating the Safety of Daratumumab in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Re.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005709-62	Population
433	2011-005692-16	Janssen-Cilag International NV. 2012 Aug 1. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, International, Multicenter, Dose Escalating Phase I/II Trial Investigating the Safety of Daratumumab in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed or .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005692-16	Population
434	2013-000752-18	Janssen-Cilag International NV. 2013 Nov 4. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Multicenter, Phase 2 Trial Investigating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Pro.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000752-18	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
435	2013-005525-23	Janssen-Cilag International NV. 2014 Apr 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005525-23	Population
436	2014-000255-85	Janssen-Cilag International NV. 2014 Sep 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000255-85	Population
437	2014-002272-88	Janssen-Cilag International NV. 2014 Okt 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002272-88	Population
438	2014-002273-11	Janssen-Cilag International NV. 2015 Mrz 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for Hig.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002273-11	Population
439	2014-005139-14	Janssen-Cilag International NV. 2015 Mai 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase 2 Trial to Evaluate Three Daratumumab Dose Schedules in Smoldering Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005139-14	Population
440	2014-005299-26	Janssen-Cilag International NV. 2015 Jun 8. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open Label, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Daratumumab in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma, Diffuse Large B-Cell Lymphoma, and Follicular Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005299-26	Population
441	2015-002993-19	Janssen-Cilag International NV. 2016 Jan 11. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Treatment Use Protocol for Daratumumab in Subjects with Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002993-19	Population
442	2016-003328-22	Janssen-Cilag International NV. 2017 Feb 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Proof-of-Concept Study to Separately Evaluate the Activity of Talacotuzumab (JNJ-56022473) or Daratumumab in Transfusion-Dependent Subjects with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplast..	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003328-22	
443	2016-002579-83	Janssen-Cilag International NV. 2017 Feb 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b/2, Open-Label, Randomized Study of Daratumumab Administered in Combination with Atezolizumab Compared with Atezolizumab Alone in Subjects with Previously Treated Advanced or Metastatic N.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002579-83	Intervention
444	2017-000206-38	Janssen-Cilag International NV. 2017 Okt 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous vs. Intravenous Administration of Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000206-38	Population
445	2017-002611-34	Janssen-Cilag International NV. 2017 Okt 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-label, Multicenter, Multiphase Study of JNJ-63723283, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, Administered in Combination with Daratumumab, Compared with Daratumumab Alone in Subjects .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002611-34	Population
446	2016-001205-16	Janssen-Cilag International NV. 2017 Okt 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Subjects with High-risk Smoldering Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001205-16	Population
447	2017-004203-41	Janssen-Cilag International NV. 2018 Apr 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter Phase 2 Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination with Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004203-41	Population
448	2017-003377-34	Janssen-Cilag International NV. 2018 Jul 31. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Subjects Ô%Ñ1 and Ô%ñ30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell o.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003377-34	Population
449	2018-001545-13	Janssen-Cilag International NV. 2019 Jan 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, VELCADE (bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) with VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in Subjects with Untreated Multiple Myeloma .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001545-13	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
450	2018-004185-34	Janssen-Cilag International NV. 2019 Mai 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study of Daratumumab Subcutaneous (Dara-SC) Administration in Combination with Carfilzomib and Dexamethasone (DKd) Compared with Carfilzomib and Dexamethasone (Kd) in Participants with Mu.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004185-34	Population
451	2019-000330-19	Janssen-Cilag International NV. 2019 Sep 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination with Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Subjects with Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000330-19	Population
452	2019-001413-16	Janssen-Cilag International NV. 2020 Mai 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Randomized Study Comparing JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA, versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVd) or Daratumumab, .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001413-16	Population
453	2018-004124-10	Janssen-Cilag International NV. 2020 Aug 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicohort Open-Label Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA in Subjects with Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004124-10	Population
454	2020-004742-11	Janssen-Cilag International NV. 2021 Okt 5. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 Dexame.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004742-11	Population
455	2021-002639-48	Janssen-Cilag International NV. 2022 Jul 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicohort Study of Daratumumab-Based Therapies in Participants with Amyloid Light Chain (AL) Amyloidosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002639-48	Vergleichstherapie
456	2022-000909-28	Janssen-Cilag International NV. 2022 Sep 5. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 Dar.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000909-28	Intervention

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
457	2021-000202-22	Janssen-Cilag International NV. 2023 Jan 3. ClinicalTrialsRegister.eu: 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, .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000202-22	Population
458	2016-003094-18	Karyopharm Therapeutics Inc.. 2017 Jun 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2b, Open-Label, Single-Arm Study of Selinexor (KPT-330) Plus Low-Dose Dexamethasone (Sd) in Patients with Multiple Myeloma Previously Treated with Lenalidomide, Pomalidomide, Bortezomib, Ca.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003094-18	Population
459	2020-004349-35	Klinisk Forskningsenhed MAHmASLlVS. 2021 Feb 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Melphalan flufenamide (melflufen) and Dexamethasone re-induction in Daratumumab-refractory Multiple Myeloma as an Adjunct to Continued Daratumumab (MERMAID). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004349-35	Population
460	2020-000382-16	Medical Center - University of Freiburg. 2021 Apr 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy of daratumumab (Dara) retreatment using a histone deacetylase-inhibitor (HDACi: panobinostat) as a Dara-longevity-inducing, epigenetic agent in combination with bortezomib-dexamethasone .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000382-16	Population
461	2017-005110-58	Medical Centre. 2018 Jun 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy of a predefined vitamin D dosing regimen in vitamin D-insufficient multiple myeloma patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005110-58	Population
462	2020-003092-18	Medical University Innsbruck. 2021 Mai 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab in combination with Carfilzomib, Pomalidomide and Dexamethasone (DCPD) in patients with multiple myeloma induced acute renal failure - Ô_oTime Is Kidney in the Treatment of myelomA Cast n.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003092-18	Population
463	2022-004207-32	Medical University Innsbruck IM. 2023 Apr 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab in combination with Carfilzomib, Pomalidomide and Dexamethasone (DCPD) in patients with multiple myeloma induced acute renal failure NOT requiring dialysis - Ô_oTime Is Kidney in the Trea.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-004207-32	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
464	2019-001645-41	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Mrz 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Newly-Diagnosed Multiple Myeloma: A Clin.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001645-41	Population
465	2017-003977-32	Millennium Pharmaceuticals I. 2018 Aug 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Open-Label Study of Ixazomib + Daratumumab + Dexamethasone (IDd) in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003977-32	Population
466	2021-003747-22	Novartis Pharma AG. 2022 Aug 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 study of durcabtagene autoleucel, B-cell maturation Antigen (BCMA)-directed CAR-T Cells in adult participants with relapsed and refractory multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003747-22	Population
467	2016-000965-21	Oncopeptides AB. 2016 Okt 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Melflufen in Combination with Dexamethasone in Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma who are Refractory to Pomalidomide and/or Daratumumab. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000965-21	Population
468	2017-002120-24	Oncopeptides AB. 2017 Dez 14. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Phase 1/2a Study of the Safety and Efficacy of Melflufen and Dexamethasone in Combination with either Bortezomib or Daratumumab in Patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multip.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002120-24	Population
469	2019-002161-36	Oncopeptides AB. 2020 Apr 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase 3 Study of Melflufen in combination with Daratumumab Compared with Daratumumab in Patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002161-36	Population
470	2019-004401-27	Oslo University Hospital DoH. 2020 Apr 20. ClinicalTrialsRegister.eu: The REMNANT (RElapse from Mrd Negativity As iNdication for Treatment) study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004401-27	Population
471	2019-004683-22	Ostfold HT. 2020 Okt 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab as a treatment for adult immune thrombocytopenia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004683-22	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
472	2022-000598-15	PETHEMA Foundation. 2023 Jan 12. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000598-15	Population
473	2021-000044-22	Pfizer Inc.. 2021 Sep 14. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 + POMALI.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000044-22	Population
474	2021-000803-20	Pfizer Inc.. 2022 Nov 2. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 + LENA.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000803-20	Population
475	2022-002489-34	Pharma Mar SA. 2023 Feb 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicentre, Open label, Randomised, Controlled, Basket, Pragmatic, Phase II, Clinical and Translational Study to Determine the Efficacy and Safety of Plitidepsin versus Control in Immunocompromi.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002489-34	Intervention
476	2017-003253-41	Polish Myeloma Consortium. 2018 Sep 11. ClinicalTrialsRegister.eu: PRE-emptive DAratumumab Therapy Of minimal Residual disease reappearance or biochemical relapse in multiple myeloma (PREDATOR). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003253-41	Population
477	2022-001186-12	Ruprecht-Karls-University Heidelberg MFrbUHH. 2022 Nov 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Teclistamab- and Talquetamab-based Combination Regimens in Participants with Newly Diagnosed Transplant Eligible Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001186-12	Population
478	2020-003024-16	Sanofi-Aventis Recherche & Developpement. 2021 Jun 30. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003024-16	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
479	2019-000991-41	Stichting European MN. 2019 Jul 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab combined with Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone for the Treatment of Multiple Myeloma Patients Presenting with Extramedullary Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000991-41	Population
480	2017-001618-27	Stichting European Myeloma Network (EMN). 2017 Mai 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Line of Therapy Wi.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001618-27	Population
481	2021-003284-10	Stichting European Myeloma Network (EMN). 2022 Okt 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Randomized Study Comparing Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) followed by Ciltacabtagene Autoleucel versus Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethas.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003284-10	Population
482	2021-006038-37	Takeda Development Center Americas I. 2022 Okt 11. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 Refr.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006038-37	Population
483	2022-001418-20	Takeda Development Center Americas I. 2023 Feb 20. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001418-20	Population
484	2022-002169-14	Takeda Development Center Americas I. 2023 Mrz 10. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002169-14	Population
485	2016-002670-12	Univeristy of Leeds. 2017 Mrz 21. ClinicalTrialsRegister.eu: MUK nine b: OPTIMUM. A phase II study evaluating multiple novel agentsoptimised combination of biological therapy in newly diagnosed high risk multiple myeloma and plasma cell leukaemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002670-12	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
486	2021-006669-40	Universitätsklinikum E. 2023 Apr 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Plasma cell depletion as an approach to reset autoimmunity in rheumatoid arthritis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006669-40	Population
487	2016-000433-51	University Medical Center Hamburg-Eppendorf. 2016 Nov 14. ClinicalTrialsRegister.eu: DAratumumab iN combination with BorTEzomib and Dexamethasone in subjects with relapsed or relapsed and refractory Multiple Myeloma and severe renal impairment including subjects undergoing hemodial.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000433-51	Population
488	2021-001005-67	University Medical Center Hamburg-Eppendorf. 2022 Mai 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Allogeneic stem cell transplantation vs. conventional therapy as salvage therapy for relapsed / progressed patients with multiple myeloma after first-line therapy (AlloRelapseMMStudy). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001005-67	Population
489	2019-002147-20	University of Birmingham. 2020 Nov 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised, open-label, multicentre,phase III trial of in vivo purging with anti-CD38 (Daratumumab) to enhance myeloma autografting. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002147-20	Population
490	2019-003856-35	University of Cologne. 2020 Dez 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab for first line treatment of transplant-ineligible myeloma patients followed by daratumumab re-treatment at first relapse (GMMG-DADA). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003856-35	Population
491	2015-003862-10	VU University Medical Center. 2016 Apr 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 1 and phase 2 study of daratumumab in combination with all-trans retinoic acid in relapsed/refractory multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003862-10	Population
492	2017-000169-60	VU University Medical Center. 2017 Mai 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 2 study of nivolumab combined with daratumumab with or without low dose cyclophosphamide in relapsed/refractory multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000169-60	Population
493	2021-005769-42	Warsaw Medical University/ Warszawski Uniwersytet Medyczny. 2023 Apr 13. ClinicalTrialsRegister.eu: PHASE II, MULTICENTER STUDY TO ASSESS SAFETY AND EFFICACY OF COMBINATION OF SARGRAMOSTIM WITH D-VCd THERAPY (DARATUMUMAB, CYCLOPHOSPHAMIDE, BORTEZOMIB, DEXAMETHASONE) IN UNTREATED PATIENTS WITH LIG.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005769-42	Intervention

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Clinical Trials Information System (CTIS)			
494	2023-506110-43-00	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. 2018 Jan 25. CTIS: 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 - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506110-43-00?lang=en	Population
495	2024-511855-16-00	Assistance Publique Hopitaux De Paris. 2024 Nov 29. CTIS: A multi-center phase III randomized study comparing continuous versus fixed duration therapy with Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for relapsed multiple myeloma (CONFIRM). https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511855-16-00?lang=en	Population
496	2024-515037-15-00	Assistance Publique Hopitaux De Paris. 2022 Mar 2. CTIS: PCL-2 - PRIMARY PLASMA CELL LEUKEMIA: A PROSPECTIVE PHASE II STUDY INCORPORATING DARATUMUMAB TO CHEMOTHERAPY AND STEM CELL TRANSPLANTATION (PCL-2 STUDY). https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-515037-15-00?lang=en	Population
497	2023-507751-30-00	Beigene Ltd.. 2024 Mai 27. CTIS: A Phase 1b/2 Dose Escalation and Cohort-Expansion Study to Determine the Safety and Efficacy of BGB 11417 as Monotherapy, in Combination With Dexamethasone, Dexamethasone/Carfilzomib, Dexamethasone/Daratumumab, and Dexamethasone/Pomalidomide in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and t(11;14) - Authorised, recruiting. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-507751-30-00?lang=en	Population
498	2023-506914-32-00	Bristol Myers Squibb International Corporation. 2020 Mai 5. CTIS: Pan Tumor Study for Long-term Treatment of Cancer Patients Who Have Participated in BMS sponsored Trials Investigating Nivolumab and Other Cancer Therapies - Ongoing, recruiting. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506914-32-00?lang=en	Intervention
499	2024-516004-42-01	Bristol Myers Squibb International Corporation. 2024 Jun 3. CTIS: Clinical Trial of Nivolumab, or Nivolumab Combinations, in Recurrent and Metastatic Microsatellite Instability High (MSI-H) and non-MSI-H Colon Cancer - Authorised, recruitment pending. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516004-42-01?lang=en	Population
500	2024-516945-37-00	Cancer Trials Ireland. 2021 Nov 4. CTIS: Phase Ib of Cyclophosphamide, Pomalidomide, Dexamethasone and Daratumumab (CPD-DARA) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. (The CPD-DARA Study). https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516945-37-00?lang=en	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
501	2024-510799-19-00	Celgene Corp.. 2016 Aug 9. CTIS: 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 - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-510799-19-00?lang=en	Population
502	2023-509848-10-00	Celgene Corp.. 2019 Jun 12. CTIS: 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) - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509848-10-00?lang=en	Population
503	2023-505219-19-00	Celgene Corp.. 2019 Sep 3. CTIS: 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) - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505219-19-00?lang=en	Population
504	2024-510800-35-00	Celgene Corp.. 2021 Jun 11. CTIS: 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) - Authorised, recruitment pending. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-510800-35-00?lang=en	Population
505	2023-509472-42-00	Celgene International II S.a.r.l.. 2024 Mrz 1. CTIS: A Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alnuctamab Compared to Standard of Care Regimens in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - ALUMMINATE RRMM - Ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509472-42-00?lang=en	Population
506	2024-514088-25-00	Centre Hospitalier Universitaire De Lille. 2019 Oct 7. CTIS: A Phase 3 Study Comparing Lenalidomide and Daratumumab Subcutaneous Injection (R-Dara SC) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Frail Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High Dose Therapy. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514088-25-00?lang=en	Population
507	2024-514101-65-00	Centre Hospitalier Universitaire De Lille. 2023 Dez 21. CTIS: A Phase 2 Study of Teclistamab in Combination with Daratumumab or Lenalidomide in Elderly Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma - IFM2021-01 - Ongoing, recruiting. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514101-65-00?lang=en	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
508	2022-502585-25-00	Centre Hospitalier Universitaire De Nantes. 2023 Feb 15. CTIS: Multicentric Phase 1 Study With Escalation of Doses of Daratumumab in Combination With Chemotherapy (Idarubicin and Cytarabine) or CPX-351 in Patients of 60 years old or more With adverse Risk Acute Myeloblastic Leukemia (AML) (DARALAM) - Authorised, recruitment pending. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-502585-25-00?lang=en	Population
509	2023-508310-41-00	Centre Hospitalier Universitaire De Nantes. 2024 Jun 26. CTIS: Minimal Residual Disease-based Strategy with T-Cell Redirector After Treatment with Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Phase 2 (IFM 2022-01). - Ongoing, recruiting. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508310-41-00?lang=en	Population
510	2024-518128-66-00	Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes. 2024 Nov 8. CTIS: A Proof of Concept Study Non-Randomized, Single-Center Pilot Trial Assessing The Safety/Efficacy Of Dual Targeting Of Peripheral And Central Humoral Alloimmune Memory With Anti-CD38 (Daratumumab) And Costimulation Blockade With CTLA4-Ig (Belatacept) In Highly HLA-Sensitized Patients Awaiting Kidney Transplantation. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-518128-66-00?lang=en	Studiendesign
511	2024-511536-27-00	Charite Universitaetsmedizin Berlin KöR. 2024 Jul 1. CTIS: Plasma cell depletion as an approach to reset autoimmunity in rheumatoid arthritis - Authorised, recruitment pending. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511536-27-00?lang=en	Population
512	2024-511781-37-00	European Myeloma Network Stichting, Ceska Myelomova Skupina z.s., Emn Trial Office S.r.l. Impresa Sociale. 2019 Apr 16. CTIS: 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 - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511781-37-00?lang=en	Population
513	2023-506125-10-00	European Myeloma Network Stichting. 2018 Dez 24. CTIS: 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 - EMN17/54767414MMY3014 - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506125-10-00?lang=en	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
514	2024-514963-24-00	European Myeloma Network Stichting. 2020 Feb 4. CTIS: Daratumumab combined with Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone for the Treatment of Multiple Myeloma Patients Presenting with Extramedullary Disease - Authorised, recruitment pending. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514963-24-00?lang=en	Population
515	2023-507632-20-00	European Myeloma Network Stichting. 2022 Sep 1. CTIS: 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 - Authorised, recruitment pending. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-507632-20-00?lang=en	Population
516	2023-503689-21-00	F. Hoffmann-La Roche AG. 2023 Dez 5. CTIS: An Open-label, Randomized Phase Ib/II Study Evaluating Safety, Tolerability, and Clinical Activity of Forimtamig-Based Treatment Combinations in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma - Authorised, recruiting. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503689-21-00?lang=en	Population
517	2023-506733-30-00	Fondazione European Myeloma Network Italy O.N.L.U.S.. 2019 16 DD. CTIS: Daratumumab, pomalidomide and dexamethasone for del(17p) positive relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma patients [DEDALO] - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506733-30-00?lang=en	Population
518	2024-511627-34-00	Fondazione Gimema Franco Mandelli Onlus. 2024 Okt 17. CTIS: Daratumumab in adults with Very High-Risk T-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Treated According to the ALL National Treatment Program (DARATALL-VHR)- GIMEMA ALL3024 - Authorised, recruitment pending. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511627-34-00?lang=en	Population
519	2024-516908-42-00	Fundacion PETHEMA. 2015 Jun 15. CTIS: Study to evaluate the effectiveness of a combination of 3 treatments, followed by transplantation of their own blood cell progenitor cells for patients under 70 years of age with asymptomatic multiple myeloma at high risk of developing into symptomatic myeloma. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516908-42-00?lang=en	Population
520	2024-516905-22-00	Fundacion PETHEMA. 2018 Okt 22. CTIS: Induction therapy with bortezomib, melphalan and prednisone (VMP) followed by lenalidomide and dexamethasone (Rd) vs. carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd) with/without daratumumab, 18 cycles, followed by consolidation and maintenance with lenalidomide and daratumumab: a phase III, multicenter, randomized clinical trial for older adult patients between 65 and 80 years old, in good general health with newly-diagnosed multiple myeloma. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516905-22-00?lang=en	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
521	2024-514016-26-00	Fundacion Pethema. 2023 Jun 22. CTIS: 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 - Authorised, recruitment pending. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514016-26-00?lang=en	Population
522	2023-510560-12-00	Fundacion Pethema. 2024 Okt 3. CTIS: Phase II Open-Label, Single Arm, Multicenter Study of Ciltacabtagene Autoleucel in High-Risk Smoldering Multiple Myeloma (GEM-CAR-HiRiSMM) - Authorised, recruitment pending. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-510560-12-00?lang=en	Population
523	2024-518870-15-00	Fundacion PETHEMA. 2024 Nov 20. CTIS: 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. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-518870-15-00?lang=en	Population
524	2023-507019-36-00	Genentech Inc.. 2022 Jul 8. CTIS: A Study to Evaluate 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 (CAMMA 1) - Ongoing, recruiting. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-507019-36-00?lang=en	Population
525	2024-510644-31-00	Genentech Inc.. 2022 Jun 10. CTIS: To Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of XMAB24306 in Combination with Daratumumab in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - Ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-510644-31-00?lang=en	Population
526	2023-507086-26-00	Genmab A/S. 2021 Mrz 1. CTIS: An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Trial of GEN3014 (HexaBody®-CD38) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma and Other Hematologic Malignancies - Authorised, recruitment pending. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-507086-26-00?lang=en	Population
527	2023-510537-28-00	Glaxosmithkline Research & Development Limited. 2020 Mai 15. CTIS: 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 - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-510537-28-00?lang=en	Population
528	2024-516147-32-00	Hellenic Society Of Hematology. 2021 Dec 6. CTIS: A PHASE 1/2, DOSE AND SCHEDULE EVALUATION STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY AND CLINICAL ACTIVITY OF BELANTAMAB MAFODOTIN ADMINISTERED IN COMBINATION WITH POMALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE WITH OR WITHOUT DARATUMUMAB IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		MYELOMA PREVIOUSLY TREATED WITH ONE TO THREE LINES OF THERAPY WHO ARE LENALIDOMIDE REFRACTORY. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516147-32-00?lang=en	
529	2024-515634-32-00	Hellenic Society Of Hematology. 2022 Mrz 31. CTIS: 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 - Ongoing, recruiting. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-515634-32-00?lang=en	Population
530	2024-512500-19-00	Helse Bergen HF. 2024 Okt 1. CTIS: A pilot study using subcutaneous injections of the anti-CD38 antibody daratumumab in ten patients with moderate to severe Myalgic Encephalomyelitis /Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) - Authorised, recruitment pending. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512500-19-00?lang=en	Population
531	2023-507143-11-00	Janssen - Cilag International. 2017 Nov 8. CTIS: A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Subjects with High-risk Smoldering Multiple Myeloma - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-507143-11-00?lang=en	Population
532	2023-507312-13-00	Janssen - Cilag International. 2018 Nov 15. CTIS: 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 - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-507312-13-00?lang=en	Population
533	2023-503439-16-00	Janssen - Cilag International. 2020 Dez 29. CTIS: 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 - Ongoing, recruiting. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503439-16-00?lang=en	Population
534	2023-506587-13-00	Janssen - Cilag International. 2020 Jan 30. CTIS: Multicohort Open-Label Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA in Subjects with Multiple Myeloma CARTITUDE-2 - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506587-13-00?lang=en	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
535	2023-506588-32-00	Janssen - Cilag International. 2020 Jun 12. CTIS: 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 - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506588-32-00?lang=en	Population
536	2023-503468-17-00	Janssen - Cilag International. 2020 Mrz 2. CTIS: A Phase 1b Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination with Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Subjects with Multiple Myeloma - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503468-17-00?lang=en	Population
537	2023-503441-55-00	Janssen - Cilag International. 2021 Okt 14. CTIS: 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 - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503441-55-00?lang=en	Population
538	2023-507069-25-00	Janssen - Cilag International. 2022 Apr 29. CTIS: A Phase 2, Multicohort Study of Daratumumab-Based Therapies in Participants with Amyloid Light Chain (AL) Amyloidosis - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-507069-25-00?lang=en	Studiendesign
539	2023-503467-41-00	Janssen - Cilag International. 2022 Okt 12. CTIS: 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 - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503467-41-00?lang=en	Population
540	2023-503442-30-00	Janssen - Cilag International. 2022 Okt 14. CTIS: 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 - Ongoing, recruiting. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503442-30-00?lang=en	Population
541	2022-500138-27-01	Janssen - Cilag International. 2023 Feb 28. CTIS: A Phase 3b, Multicenter, Open-label, Daratumumab Long-term Extension Study - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-500138-27-01?lang=en	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
542	2023-505792-71-00	Janssen - Cilag International. 2024 Nov 27. CTIS: A clinical study to evaluate the Efficacy and Safety of Different Sequences of Ciltacabtagene Autoleucel (Cilta-cel), Talquetamab SC in Combination with Daratumumab SC (Tal-D) and Teclistamab SC in Combination with Daratumumab SC (Tec-D) Following Induction with Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) in Participants with Standard-risk Newly Diagnosed Multiple. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505792-71-00?lang=en	Population
543	2024-514702-31-00	Medizinische Universitaet Innsbruck. 2024 Okt 29. CTIS: Daratumumab in Combination with Carfilzomib, Pomalidomide and Dexamethasone in patients with myeloma induced acute renal failure. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514702-31-00?lang=en	Population
544	2023-508212-38-00	North Estonia Medical Centre Foundation. 2024 Jun 11. CTIS: TALTEC: A phase II study measuring MRD negativity after bispecific T-cell redirectors TALquetamab and TEClistamab consolidation as part of first line treatment in transplant eligible multiple myeloma patients - Authorised, recruiting. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508212-38-00?lang=en	Population
545	2023-510215-18-00	Oslo University Hospital HF. 2024 Aug 20. CTIS: RElapse from Mrd Negativity As iNdication for Treatment - Authorised, recruitment pending. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-510215-18-00?lang=en	Population
546	2023-509208-14-00	Pfizer Inc.. 2021 Sep 28. CTIS: 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 - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509208-14-00?lang=en	Population
547	2024-514139-50-00	Pfizer Inc.. 2022 Nov 14. CTIS: 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 - Authorised, recruiting. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514139-50-00?lang=en	Population
548	2024-518400-50-00	Polish Myeloma Consortium. 2018 Nov 14. CTIS: PRE-emptive DAratumumab Therapy Of minimal Residual disease reappearance or biochemical relapse in multiple myeloma (PREDATOR). https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-518400-50-00?lang=en	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
549	2023-505221-14-00	Stichting European Myeloma Network. 2023 Dez 4. CTIS: A Phase 2 Study Applying Innovative Minimal Residual Disease (MRD) Techniques for Transplant Eligible Participants with Previously Untreated Multiple Myeloma Treated with Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (D-VRd) Induction and Either an Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) and D-VRd Consolidation or D-VRd followed by Teclistamab in Combination with Talquetamab-TAURUS- - Ongoing, recruiting. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505221-14-00?lang=en	Population
550	2023-508586-33-00	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hovon). 2024 Mai 14. CTIS: FeAsiBility of a treatment free interval in newly diagnosed mUltiple myeLOma patients treated with DaratumUmab-Lenalidomide-DexamethaSone – the FABULOUS study - Ongoing, recruiting. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508586-33-00?lang=en	Population
551	2024-516281-11-00	Syros Pharmaceuticals Inc.. 2016 Sep 16. CTIS: 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) - Authorised, recruitment pending. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516281-11-00?lang=en	Population
552	2024-512049-17-00	Universita' Degli Studi Di Torino. 2018 Sep 5. CTIS: 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) – Real MM - Ongoing, recruiting. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512049-17-00?lang=en	Population
553	2024-517382-17-00	Universitaetsklinikum Heidelberg AöR. 2022 Nov 30. CTIS: A Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Teclistamab- and Talquetamab-based Combination Regimens in Participants with Newly Diagnosed Transplant Eligible Multiple Myeloma - Ongoing, recruiting. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-517382-17-00?lang=en	Population
554	2024-510590-14-00	University Medical Center Hamburg-Eppendorf. 2023 Mrz 3. CTIS: Allogeneic stem cell transplantation vs. conventional therapy as salvage therapy for relapsed / progressive patients with multiple myeloma after a first-line therapy - Ongoing, recruiting. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-510590-14-00?lang=en	Population
555	2024-517761-17-00	University Of Cologne. 2024 Okt 24. CTIS: Daratumumab for first line treatment of transplant-ineligible myeloma patients followed by daratumumab re-treatment at first relapse (GMMG-DADA). https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-517761-17-00?lang=en	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: Clinical Trials.GOV: Last Update Posted EU Clinical Trials Register: Start Date Clinical Trials Information System (CTIS): Start date (if available)			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-153 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-153 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-153 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ANDROMEDA

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung und Fragestellung:** Das Hauptziel der Studie ANDROMEDA ist der Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Daratumumab (D) in der Kombination bestehend aus Bortezomib (V), Cyclophosphamid (C) und Dexamethason (d) gegenüber der alleinigen Therapie mit VCd bei Studienteilnehmern mit neu diagnostizierter AL-Amyloidose. **Primäre Hypothese:** Die Zugabe von Daratumumab zu VCd verbessert die Gesamtrate des kompletten hämatologischen Ansprechens (CHR) im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit VCd bei Studienteilnehmern mit neu diagnostizierter AL-Amyloidose.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation:** Randomisiert Zuteilungsverhältnis: 1 : 1 Randomisierungseinheiten: Studienteilnehmer Stratifizierung nach den folgenden Stratifizierungsfaktoren:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa) • Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein) • Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min) **Verblindung:** Offen **Studiendesign:** Zweiarmig, aktivkontrolliert **Studienorganisation:** Multizentrisch **Studienphase:** Phase III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 1 (03.04.2018):** Hauptgrund für die Änderung ist die Anpassung an die Anfragen der HTA-Behörden und die Überarbeitung der AL-Amyloidose Responsekriterien • Klärung, dass die Einverständniserklärung vor der Durchführung jeglicher studienspezifischer Verfahren unterzeichnet werden muss • Klärung der Zensierung von Daten für sekundäre Endpunkte, wie die Zeit bis zum kompletten hämatologischen Ansprechen und die Zeit bis zum Organansprechen • Stratifizierung nach dem kardialen Stadium erfolgt basierend auf der Mayo-Stadieneinteilung • Klärung der Definition der hämatologischen Krankheitsprogression auf der Grundlage der Empfehlung des AMY3001 Lenkungsausschuss (das nachweisbare monoklonale Protein muss über einem vordefinierten quantitativen Niveau liegen, um eine

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Krankheitsprogression zu beschreiben) • Aufführen zusätzlicher Einzelheiten in Bezug auf die Beobachtung der Studienteilnehmer nach Beendigung der Verabreichung der Studien-medikation während Zyklus 1 • Erfassung der patientenberichteten Endpunkte nach Krankheitsprogression • Sicherstellen einer genauen Dokumentation der ärztlichen Begegnungen • Das Symptom „Schwindel" ist unspezifisch und nicht auf die Amyloidose zurückzuführen. • Aktualisierung der Kriterien für das renale Ansprechen gemäß der Publikation von Palladini (32) • Überarbeitung der Ausschlusskriterien und des Safety-Follow-up für HBV zur Anpassung an die regionalen Leitlinien für das Management von HBV-Infektionen • Erläuterung, dass Daratumumab mit rHuPH20 enthält, das in Japan als aktive Substanz gehandhabt wird • Klärung, dass eine Daratumumab-Monotherapie in den Vereinigten Staaten, der Europäischen Union und anderen Ländern zugelassen ist • Anpassung an die Anforderungen der Gesundheitsbehörde für eine erhöhte Sicherheitsüberwachung bei der Behandlung mit Bortezomib • Anpassung an die Anforderungen der Gesundheitsbehörde, nach Absetzen von Cyclophosphamid die Verhütungsdauer zu verlängern • Anpassung an die Anforderungen der Gesundheitsbehörde, Studienteilnehmer mit Überempfindlichkeit oder Kontraindikationen für Cyclophosphamid oder einen seiner Metaboliten von der Studie auszuschließen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Serum ist der bevorzugte Probentyp für Schwangerschaftstests • Anpassung an die Anforderungen der Gesundheitsbehörde bezüglich der Aufnahme einer Nutzen-Risiko-Bewertung in das Studienprotokoll • Bereitstellung von mehr Details über die Prävention und Behandlung von Infusionsreaktionen im Zusammenhang mit der Daratumumab-Infusion • Klärung der Dosisanpassungen für Cyclophosphamid • Klärung der Dexamethason-Gabe in ausgewählten Studienpopulationen • Hinzufügen von Kriterien für die Verwendung von CYP3A4-Induktoren und -Inhibitoren bei der Verwendung von Bortezomib • Vornehmen geringfügiger Klarstellungen im gesamten Protokoll • Anpassung des Textes an die jüngsten Änderungen der Protokollvorlage **Amendment 2 (23.01.2019):** Der Hauptgrund für die Änderung resultiert aus der Identifizierung eines neuen wichtigen Risikos (Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus [HBV]). Zusätzlich wurden Überarbeitungen und Klarstellungen zur Krankheitsbewertung, PK und Immunogenität, zu Erhebungszeitpunkten und Definitionen für Biomarker sowie für andere Parameter im gesamten Protokoll vorgenommen. • Der Text zur Identifizierung von HBV-Reaktivierung, Testung und Management von Studienteilnehmern mit einem HBV-Reaktivierungspotenzial wurde hinzugefügt oder modifiziert als Reaktion auf die Identifizierung eines neuen wichtigen Risikos (HBV-Reaktivierung). • Klarstellungen zur Krankheitsbewertung, zur PK und Immunogenität sowie zu den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Erhebungszeitpunkten und Definitionen für Biomarker • Klärungen in Bezug auf die Diagnose der Amyloidose • Klärung der Dosierung von Daratumumab in Hinblick auf die Toxizität • Durchführung durchweg geringfügiger Änderungen und Klarstellungen • Behebung kleinerer Fehler **Amendment 3 (10.10.2019):** Hauptgrund für die Änderung ist die Klarstellung, dass ein aggregiertes (hämatologisches und organbezogenes) Progressionsfreies Überleben (PFS) in dieser Studie nun in ein spezifisches hämatologisches PFS (HemPFS) aufgeteilt wird, das dabei in ein exploratives Ziel überführt wird, während die organspezifischen Ansprechraten und die Dauer des Ansprechens als sekundäre Ziele verbleiben. Es wird eine Analyse zum CHR nach 6 Monaten hinzugefügt. Die Schweregrade der unerwünschten Ereignisse werden an die Definitionen der Schweregrade des NCI-CTCAE in der Version 4.03 angepasst. Gleichzeitig wird die Liste der erwarteten Ereignisse in Anhang 12 des Protokolls aktualisiert sowie weitere Überarbeitungen und Klarstellungen vorgenommen, die aus dem Zugewinn an Wissen seit dem ersten Studienprotokoll resultieren. • Ein Fortschreiten der Amyloidose kann sowohl durch eine hämatologische Progression als auch durch eine Organprogression erfolgen. Es liegen derzeit keine Publikationen vor, um die klinische Bedeutsamkeit des aggregierten (hämatologischen und Organ-) PFS als Endpunkt bei der Behandlung der AL-Amyloidose zu beurteilen. Eine richtungsweisende Analyse des organspezifischen Ansprechens und der organspezifischen Progression wird berichtet werden. Der Endpunkt PFS wird in dieser Studie spezifisch für hämatologische Parameter verwendet und in HemPFS umbenannt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Hinzunahme einer Analyse der Rate der Studienteilnehmer mit CHR nach 6 Monaten • Überarbeitung der Kriterien der Schweregrade für unerwünschte Ereignisse zur Anpassung der Definitionen der Schweregrade des NCI-CTCAE v4.03 • Ein erwartetes Ereignis ist ein unerwünschtes Ereignis (schwerwiegend oder nicht schwerwiegend), das häufig als Folge der zugrundeliegenden Krankheit oder krankheitsbezogener Untersuchungen oder Hintergrundtherapien auftritt. Daher können einige erwartete Ereignisse, die bereits als unerwünschte Ereignisse für Daratumumab aufgeführt sind, gestrichen werden. • Bei Studienteilnehmern, bei denen mehr als ein Organ beteiligt ist, kann es zu Unstimmigkeiten im Ansprechen oder in der Progression eines Organs kommen. Zu Baseline kann ein Studienteilnehmer eine fortgeschrittene Organschädigung in einem Organ haben, die weiter fortschreitet (d. h. der Studienteilnehmer kann den bestehenden Grad der Schädigung nicht überwinden). Der gleiche Studienteilnehmer kann jedoch in einem anderen Organ eine Verbesserung erfahren. • Bei Patienten mit AL-Amyloidose kommt es häufig zu einer Unverträglichkeit oder zu unerwünschten Ereignissen bei der Behandlung mit Steroiden. Infusionsbedingte Reaktionen treten typischerweise während der ersten Behandlungszyklen von Daratumumab auf. • Während der Durchführung dieser Studie wurde deutlich, dass die Leitlinien von Comenzo 2012 (26) eine Klarstellung erfordern. Auf der Grundlage eines tieferen Verständnisses der Krankheitsbiologie und der Ergebnisse sowie des Einflusses von Daratumumab auf die freien Leichtketten im Serum, die die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Definition eines kompletten hämatologischen Ansprechens beeinflussen, ist eine Normalisierung des Spiegels der unbeteiligten FLC (uFLC) und der FLC-Ratio bei der Bestimmung des kompletten hämatologischen Ansprechens nicht erforderlich. • Bereitstellung von Aktualisierungen der pharmakokinetischen, pharmakodynamischen und Immunogenitätsbewertungen • Laborwerte können aus einer Vielzahl von Gründen schwanken • Vorlage von Überarbeitungen, Aktualisierungen und Klärungen • Behebung kleinerer Fehler und Inkonsistenzen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Mindestalter: 18 Jahre alt (oder Vorliegen einer gesetzlichen Volljährigkeit laut Gerichtsbarkeit, in der die Studie durchgeführt wird). 2. Histopathologische Diagnose der Amyloidose auf Basis der Detektion durch Immunhistochemie und durch eine grüne Doppelbrechung im Polarisationsmikroskop von Gewebeproben aus anderen Organen als Knochenmark, die zuvor mit Kongorot eingefärbt wurden, oder durch ein charakteristisches Aussehen im Elektronenmikroskop (siehe Abschnitt 9.1.2.1 des Protokolls) Berücksichtigung spezifischer Populationen, bei denen andere Amyloidose-Formen vorliegen können: a. Für männliche Studienteilnehmer, die 70 Jahre oder älter sind und bei denen nur eine kardiale Beteiligung vorliegt, und bei Studienteilnehmern afrikanischer Abstammung (schwarze Studienteilnehmer) wird die massenspektrometrische Typisierung eines AL-Amyloids in einer Gewebebiopsie empfohlen, um andere

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Amyloidoseformen, wie eine altersbezogene Amyloidose oder eine hereditäre Amyloidose (ATTR Mutation), auszuschließen. 3. Messbare Erkrankung der Amyloid-Leichtketten-Amyloidose, definiert durch mindestens EINEN der folgenden Punkte: a. Serum-M-Protein ≥0,5 g/dl durch Proteinelektrophorese (Routine Serumprotein-Elektrophorese und Immunfixation (Immunfixationselektrophorese), durchgeführt in einem Zentrallabor) b. freie Leichtketten im Serum ≥50 mg/l mit einem abnormalen Kappa : Lambda-Verhältnis oder einer Differenz zwischen beteiligten und unbeteiligten freien Leichtketten (dFLC) ≥50 mg/l. *Anmerkung*: Eine messbare Erkrankung in Form von Bence-Jones-Proteinurie im Urin ist für die Aufnahme in die Studie nicht ausreichend 4. Ein oder mehrere von der AL-Amyloidose betroffene Organe gemäß den Konsensus-Leitlinien (siehe Anhang 2 des Protokolls). 5. ECOG-Performance Status 0, 1 oder 2 (siehe Anhang 1 des Protokolls) 6. Die klinischen Laborwerte des Studienteilnehmers erfüllen während der Screening-Phase vor der Behandlung die folgenden Kriterien: a. Absolute Neutrophilenzahl ≥1,0 × 10^9/l b. Hämoglobinwert ≥8,0 g/dl (≥5 mmol/l); Transfusion von Erythrozyten erlaubt bis 7 Tage vor der Randomisierung c. Thrombozytenzahl ≥50 × 10^9/l; Transfusion von Thrombozyten sind ohne Einschränkung während der Screening-Phase erlaubt d. Alanin-Aminotransferase (ALT)-Wert ≤2,5 × ULN

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		e. Aspartat-Aminotransferase (AST)-Wert ≤2,5 × ULN f. Gesamtbilirubinwert ≤1,5 × ULN, außer bei Personen mit Gilbert-Syndrom, hier beträgt der Wert für das direkte Bilirubin ≤2 × ULN g. Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥20 ml/min/1,73 m^2. Bitte beachten: der eGFR-Wert wird gemäß der CKD-EPI-Gleichung gemessen (siehe Anhang 5 des Protokolls für Details) 7. Frauen im gebärfähigen Alter müssen sich verpflichten, entweder auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr (wenn dies dem bevorzugten und üblichen Lebensstil der Studienteilnehmerin entspricht) zu verzichten oder 2 Methoden zuverlässiger Empfängnisverhütung gleichzeitig anzuwenden. Dazu gehört eine hochwirksame Form der Empfängnisverhütung (Ligatur der Eileiter, Intrauterinpessar, hormonelle Verhütung (z. B. Antibabypillen, Injektionen, Hormonpflaster, Vaginalringe oder Implantate) oder Vasektomie des Partners) und eine zusätzliche wirksame Verhütungsmethode (Latex- oder synthetisches Kondom, Diaphragma oder Portiokappe). Die Empfängnisverhütung muss 4 Wochen vor der Verabreichung der ersten Studienmedikation beginnen und für 1 Jahr nach Absetzen von Cyclophosphamid oder für 3 Monate nach Absetzen von Daratumumab, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist, fortgeführt werden. Eine zuverlässige Verhütung ist auch dann indiziert, wenn in der Vergangenheit bereits Unfruchtbarkeit diagnostiziert worden ist, es sei denn, sie ist auf eine Hysterektomie oder bilaterale Oophorektomie zurückzuführen. 8. Während der Studie und für 1 Jahr nach Absetzen von Cyclophosphamid oder für 3 Monate nach der letzten Verabreichung von Daratumumab,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		je nachdem welcher Zeitraum länger ist, müssen sich Frauen damit einverstanden erklären, keine Eizellen zum Zweck der assistierten Reproduktion zu spenden. 9. Ein Mann, der mit einer Frau im gebärfähigen Alter sexuell aktiv ist und sich keiner Vasektomie unterzogen hatte, muss zustimmen, eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung zu verwenden, z. B. entweder selbst in Form der Verwendung eines Kondoms mit spermizidem Schaum/Gel/Film/Creme/Zäpfchen, oder in der Form, dass die Partnerin eine Okklusionskappe (Diaphragma oder Portiokappe/Gewölbedeckel) mit spermizidem Schaum/Gel/Film/Creme/Zäpfchen nutzt. Dieses ist anzuwenden während und bis zu 6 Monate nach Absetzen von Cyclophosphamid oder 3 Monate nach der letzten Verabreichung von Daratumumab, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. Männer dürfen während der Studie und für 6 Monate nach Absetzen von Cyclophosphamid oder 3 Monate nach der letzten Verabreichung von Daratumumab, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist, kein Sperma spenden. 10. Eine Frau im gebärfähigen Alter muss einen negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest (Serum bevorzugt) innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung vorlegen. Die Anforderungen während der Behandlungsphase können dem Zeitplan entnommen werden (siehe Tabelle 1 des Protokolls). 11. Jeder Studienteilnehmer oder dessen gesetzlich zulässiger Vertreter muss eine Einverständniserklärung unterzeichnen, in der er oder sie bescheinigt, dass er oder sie den Zweck und die Verfahren versteht, die in der Studie erforderlich sind, und dass er oder sie bereit ist, an der Studie teilzunehmen. Die Studienteilnehmer müssen bereit und in der Lage sein, sich an die in diesem Studienprotokoll festgelegten Verbote und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Beschränkungen, die in der Einverständniserklärung dargelegt sind, zu halten. **Ausschlusskriterien:** 1. Vorherige Therapie der AL-Amyloidose oder des Multiplen Myeloms, einschließlich Medikamente, die CD38 zum Ziel haben mit Ausnahme von 160 mg Dexamethason (oder einem gleichwertigen Kortikosteroid) als maximaler Exposition vor der Randomisierung 2. Vorangegangene oder aktuelle Diagnose eines symptomatischen Multiplen Myeloms, einschließlich des Vorliegens einer lytischen Knochenerkrankung, eines Plasmozytoms, ≥60 % Plasmazellen im Knochenmark, oder einer Hyperkalzämie 3. Nachweis signifikanter kardiovaskulärer Zustände wie folgt: a. NT-ProBNP >8.500 ng/l b. Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium IIIb oder IV (siehe Anhang 3 des Protokolls) c. Herzinsuffizienz, die nach Ansicht des Studienarztes auf einer ischämischen Herzkrankheit (z. B. früherer Myokardinfarkt mit dokumentierter Anamnese von kardialer Enzym-Erhöhung und EKG-Veränderungen) oder unkorrigierte Herzklappenerkrankung basiert und nicht primär durch AL-Amyloid-Kardiomyopathie bedingt ist d. Stationäre Krankenhausaufnahme wegen instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate vor der ersten Medikation oder perkutane kardiale Intervention mit neuem Stent innerhalb von 6 Monaten oder Bypass-Transplantation der Koronararterien innerhalb von 6 Monaten e. Herzinsuffizienz, kardiovaskulär bedingte

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Krankenhausaufenthalte innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung f. Studienteilnehmer mit einer Vorgeschichte von anhaltender ventrikulärer Tachykardie oder beendeter ventrikulärer Fibrillation oder mit einer Vorgeschichte einer Dysfunktion der atrioventrikulären (AV) oder sinoatrialen (SA) Knoten, für die ein Herzschrittmacher oder ein implantierbarer Kardioverter/Defibrillator (ICD) indiziert, aber nicht angewendet wurde (Studienteilnehmer, die bereits einen Herzschrittmacher oder einen implantierbaren Kardioverter/Defibrillator (ICD) haben, sind zur Teilnahme an der Studie zugelassen) g. 12-Kanal-EKG bei Screening, das ein mit der Fridericia-Formel frequenzkorrigiertes QT-Intervall (QTcF) >500 ms zu Baseline zeigt. Studienteilnehmer mit einem Herzschrittmacher können unabhängig vom berechneten QTc-Intervall in die Studie eingeschlossen werden h. Systolischer Blutdruck in Rückenlage <90 mm Hg, oder symptomatisch orthostatische Hypotonie, definiert als eine Senkung des systolischen Blutdrucks im Stehen von >20 mm Hg trotz medikamentöser Behandlung (z. B. Midodrin, Fludrocortison) ohne Volumenmangel 4. Geplante Stammzelltransplantationen während der ersten 6 Zyklen der gemäß Protokoll durchgeführten Therapie sind ausgeschlossen. Die Entnahme von Stammzellen während der ersten 6 Zyklen der gemäß Protokoll durchgeführten Therapie ist erlaubt. 5. Vorgeschichte einer malignen Erkrankung (außer AL-Amyloidose) innerhalb von 3 Jahren vor der Randomisierung (Ausnahmen sind Plattenepithel- und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Basalzellkarzinome der Haut, in situ-Karzinome der Zervix oder der Brust oder andere nicht-invasive Läsionen, die nach Ansicht des Studienarztes, in Übereinstimmung mit dem medizinischen Monitor des Sponsors, als geheilt gelten mit einem minimalen Risiko eines Rezidivs innerhalb von 3 Jahren). 6. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) mit einem forcierten Exspirationsvolumen in 1 Sekunde (FEV1) <50 % des vorhergesagten Normwertes. Anmerkung: Ein FEV1-Test ist erforderlich für Studienteilnehmer, bei denen der Verdacht auf COPD besteht. Studienteilnehmer mit einem FEV1 <50 % des erwarteten Normwertes müssen ausgeschlossen werden 7. Mittleres oder schweres persistierendes Asthma innerhalb der letzten 2 Jahre (siehe Anhang 6 des Protokolls) oder derzeit unkontrolliertes Asthma unabhängig von der Klassifikation (Studienteilnehmer mit kontrolliertem intermittierenden Asthma oder kontrolliertem leichten persistierenden Asthma sind in der Studie erlaubt) 8. Studienteilnehmer mit seropositivem HIV-Test 9. Einer der folgenden Punkte: a. Hepatitis B seropositiv (definiert durch einen positiven Test auf das Hepatitis-B-Oberflächenantigen [HBsAg]). Patienten mit abgeschlossener Infektion (d. h. Studienteilnehmer, die HBsAg-negativ, aber positiv für Antikörper gegen das Hepatitis-B-Kernantigen [anti-HBc] und/oder für Antikörper gegen das Hepatitis-B-Oberflächenantigen [anti-HBs] sind) werden mittels einer Echtzeit-PCR bezüglich ihres Hepatitis B-Virus (HBV)-DNA-Spiegels gescreent. Studienteilnehmer mit positivem PCR-Test werden ausgeschlossen. Ausnahme:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienteilnehmer mit serologischen Befunden, die auf eine HBV-Impfung (Anti-HBs-Positivität als einziger serologischer Marker) UND eine bekannte Vorgeschichte früherer HBV-Impfungen hindeuten, müssen nicht mittels PCR auf HBV-DNA-Spiegel getestet werden. b. Hepatitis C seropositiv (außer im Rahmen einer nachhaltigen virologischen Antwort [SVR], definiert als Virenfreiheit mindestens 12 Wochen nach Abschluss der antiviralen Therapie). 10. Grad 2 sensorische oder Grad 1 schmerzhafte periphere Neuropathie. 11. Bekannte Überempfindlichkeit oder Kontraindikation gegen jegliche der Studienmedikamente einschließlich Bortezomib, Bor, Mannitol oder Cyclophosphamid oder einer seiner Metaboliten. 12. Gleichzeitig auftretende medizinische Zustände oder Krankheiten (z. B. aktive systemische Infektion), die wahrscheinlich die Verfahren in der Studie und die Studienergebnisse beeinträchtigen können oder die nach Meinung des Studienarztes eine Gefahr für die Teilnahme an der Studie darstellen. 13. Jegliche Form einer Nicht-AL-Amyloidose, einschließlich Wildtyp- oder mutierter (ATTR) Amyloidose. 14. Bekannte Allergien, Überempfindlichkeit oder Unverträglichkeit gegenüber monoklonalen Antikörpern, Hyaluronidase, humanen Proteinen oder deren Hilfsstoffe (siehe Investigator's Brochure), oder bekannte Empfindlichkeit gegenüber aus Säugetieren gewonnenen Produkten. 15. Bekannte oder vermutete Unfähigkeit des Studienteilnehmers, das Studienprotokoll einzuhalten (z. B. wegen Alkoholismus,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Drogenabhängigkeit oder psychischer Störungen) oder der Studienteilnehmer ist in einem Zustand, in dem nach Einschätzung des Studienarztes eine Teilnahme an der Studie nicht im Interesse des Studienteilnehmers wäre (z. B. Beeinträchtigung des Wohlbefindens) oder der die Einhaltung der protokoll-spezifischen Maßnahmen hindern, eingrenzen oder stören könnte. 16. Schwangere oder stillende Frauen, oder Frauen, die während der Studie oder innerhalb von 1 Jahr nach Absetzen von Cyclophosphamid oder 3 Monate nach der letzten Verabreichung von Daratumumab, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist, eine Schwangerschaft planen. 17. Studienteilnehmer, die ein Prüfmedikament (einschließlich Impfstoffe in Prüfung) oder die ein in Prüfung befindliches invasives Medizinprodukt erhielten innerhalb von 4 Wochen vor Zyklus 1 Tag 1 18. Größere chirurgische Eingriffe innerhalb von 2 Wochen vor Zyklus 1 Tag 1 oder Operationen, von denen keine vollständige Erholung zu verzeichnen ist, oder eine geplante Operation in der Zeit, in der der Studienteilnehmer voraussichtlich an der Studie teilnimmt, oder innerhalb von 2 Wochen nach Verabreichung der letzten Studienmedikation. Anmerkung: Studienteilnehmer mit geplanten chirurgischen Eingriffen, die unter Lokalanästhesie durchgeführt werden sollen, können teilnehmen. 19. Studienteilnehmer, die starke CYP3A4-Induktoren einnehmen, müssen deren Verwendung mindestens 5 Halbwertszeiten vor der ersten Dosis der Studienbehandlung einstellen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Studienarztleiter:** Giampaolo Merlini, Center for Research and Treatment of Systemic

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Amyloidosis, University Hospital Policlinico San Matteo, Pavia, Italien **Teilnehmende Länder (Anzahl Standorte):** Australien (4), Belgien (4), Brasilien (8), China (5), Dänemark (3), Deutschland (7), Frankreich (11), Griechenland (2), Großbritannien (2), Israel (5), Italien (6), Japan (12), Kanada (6), Mexiko (2), Niederlande (5), Polen (3), Schweden (2), Spanien (10), Südkorea (5), Türkei (6), Ungarn (3), USA (29) = 22 Länder, 140 Zentren
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Screeningphase:** Bis zu 28 Tage vor Zyklus 1 Tag 1 **Behandlungsphase:** Zyklus 1 beginnt innerhalb von 72 Stunden nach Randomisierung. Jeder nachfolgende Zyklus beginnt 28 Tage nach Tag 1 des vorangegangenen Zyklus innerhalb eines erlaubten Zeitfensters von 5 Tagen. **D-VCd-Arm:** Die Behandlung sollte in folgender Reihenfolge stattfinden: Prämedikation Dexamethason, dann Daratumumab, dann Cyclophosphamid, dann Bortezomib, dann die verbleibende Menge Dexamethason *Daratumumab:* *Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage):* 1.800 mg s.c. Tag 1, 8, 15, 22 *Zyklus 3-6 (Länge: 28 Tage):* 1.800 mg s.c. Tag 1, 15 *Zyklus 7+ (Länge: 28 Tage) bis Krankheitsprogression oder Beginn einer nachfolgenden Therapie, jedoch maximal 24 Zyklen (~2 Jahre) seit der 1. Studienmedikation:* 1.800 mg s.c. Tag 1 + *Bortezomib:* *Zyklus 1-6 (Länge: 28 Tage):* 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 8, 15, 22 An Tagen mit Daratumumab-Gabe:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Verabreichung nach vollständiger Gabe von Daratumumab und Cyclophosphamid + *Cyclophosphamid:* *Zyklus 1-6 (Länge: 28 Tage):* 300 mg/m² KOF p.o. oder i.v. Tag 1, 8, 15, 22 Maximale Wochendosis: 500 mg unabhängig von der Körperoberfläche An Tagen mit Daratumumab-Gabe: Verabreichung nach vollständiger Gabe von Daratumumab + *Dexamethason* (Substitution durch ein gleichwertiges lang-wirksames Kortikosteroid möglich) *Zyklus 1-6 (Länge: 28 Tage):* An Tagen ohne Daratumumab-Gabe: 40 mg i.v. oder p.o. Tag 1, 8, 15, 22 Die Gabe kann an einem Tag erfolgen oder auf 2 Tage verteilt werden. An Tagen mit Daratumumab-Gabe: 20 mg i.v. oder p.o Tag 1, 8, 15, 22 als Prämedikation für Daratumumab 20 mg i.v. oder p.o. Tag 1, 8, 15, 22 am Tag nach der Daratumumab-Gabe Genereller Hinweis: Bei Studienteilnehmern mit Alter >70 Jahre, BMI <18,5, Hypervolämie, schlecht kontrolliertem Diabetes mellitus, oder die bereits zuvor eine Unverträglichkeit auf eine Steroidtherapie gezeigt oder unerwünschte Ereignisse infolge einer Steroidtherapie entwickelt haben, kann Dexamethason in einer Dosierung von 20 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15, 22 (an Tagen mit Daratumumab-Gabe als Prämedikation) verabreicht werden. *Prämedikation vor der Infusion von Daratumumab:* Um infusionsbedingte Reaktionen zu verhindern, erhalten alle Studienteilnehmer 1 (bevorzugt) bis 3 Stunden vor jeder subkutanen Daratumumab-Infusion die folgenden Präinfusionsmedikamenten:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Dexamethason: (Substitution durch ein gleichwertiges lang-wirksames Kortikosteroid möglich) 20 mg i.v. oder p.o. • Antipyretikum (Paracetamol (Acetaminophen)): 650 bis 1.000 mg i.v. oder p.o. • Antihistaminikum (Diphenhydramin): 25-50 mg i.v. oder p.o. (oder ein Äquivalent) (Promethazin i.v. soll vermieden werden) • Montelukast (Leukotrien-Inhibitor): 10 mg p.o. (oder ein Äquivalent) kann optional in Zyklus 1 an Tag 1 vorab bis zu 24 Stunden vor der subkutanen Daratumumab-Infusion nach Ermessen des Studienarztes verabreicht werden. Die orale Prämedikation kann am Tag der Daratumumab-Gabe außerhalb der Klinik eingenommen werden, vorausgesetzt die Verabreichung erfolgt innerhalb von 3 Stunden vor der subkutanen Daratumumab-Infusion. *Postmedikation nach der Infusion von Daratumumab:* Die Verabreichung von niedrig dosiertem oralen Methylprednisolon (≤20 mg) oder eines Äquivalents soll am Tag nach der subkutanen Daratumumab-Infusion in Erwägung gezogen werden. Für den Fall, dass in dem eingesetzten Therapieregime bereits ein Kortikosteroid (z. B. Dexamethason) am Tag nach der subkutanen Daratumumab-Infusion verabreicht wird, ist keine zusätzliche Verabreichung von Steroiden zur Postmedikation erforderlich, es kann jedoch dennoch vom Studienarzt erwogen werden. Für Studienteilnehmer im D-VCd-Arm, die nach Abschluss von 6 Zyklen D-VCd die Behandlung mit einer Daratumumab-Monotherapie fortsetzen und bei denen keine infusionsbedingten unerwünschten Ereignisse auftreten, liegt die Verabreichung von

		Kortikosteroiden nach der Daratumumab-Infusion im Ermessen des Studienarztes. Hinweis: Die Studienteilnehmer erhalten weiterhin vor jeder Gabe von Daratumumab 20 mg Dexamethason oder ein Äquivalent zur Vorbehandlung. Bei Studienteilnehmern mit einem höheren Risiko für respiratorische Komplikationen (z. B. Studienteilnehmer mit leichtem Asthma oder mit COPD mit FEV1 <80 % beim Screening oder im Studienverlauf ohne Anamnese) soll folgende Postmedikation in Erwägung gezogen werden: • Antihistaminikum (Diphenhydramin oder ein Äquivalent) • Leukotrien-Inhibitor (Montelukast oder ein Äquivalent) • Kurz-wirksamer β2-adrenerger Rezeptor-Agonist wie Salbutamol Aerosol • Medikation zur Kontrolle von Lungenerkrankungen (z. B. inhalative Kortikosteroide plus lang-wirksamer β2-adrenerger Rezeptor-Agonist für Studienteilnehmer mit Asthma, lang-wirksame Bronchodilatatoren wie Tiotropium oder Salmeterol plus inhalative Kortikosteroide für Studienteilnehmer mit COPD) Darüber hinaus können diese Risikostudienteilnehmer nach der subkutanen Daratumumab-Infusion zur Überwachung bis zu 2 Nächte lang hospitalisiert werden. **VCd-Arm:** Die Behandlung sollte in folgender Reihenfolge stattfinden: zuerst Dexamethason, dann Cyclophosphamid, zum Schluss Bortezomib *Bortezomib:* *Zyklus 1-6 (Länge: 28 Tage):* 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 8, 15, 22 + *Cyclophosphamid:* *Zyklus 1-6 (Länge: 28 Tage):* 300 mg/m² KOF p.o. oder i.v. Tag 1, 8, 15, 22

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Maximale Wochendosis: 500 mg unabhängig von der Körperoberfläche + *Dexamethason:* (Substitution durch ein gleichwertiges lang-wirksames Kortikosteroid möglich) *Zyklus 1-6 (Länge: 28 Tage):* 40 mg p.o. Tag 1, 8, 15, 22 Die Gabe kann an einem Tag erfolgen oder auf 2 Tage verteilt werden. Genereller Hinweis: Bei Studienteilnehmern mit Alter >70 Jahre, BMI <18,5, Hypervolämie, schlecht kontrolliertem Diabetes mellitus, oder die bereits zuvor eine Unverträglichkeit auf eine Steroidtherapie gezeigt oder unerwünschte Ereignisse infolge einer Steroidtherapie entwickelt haben, kann Dexamethason in einer Dosierung von 20 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15, 22 verabreicht werden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Ziel:** • Das primäre Ziel ist die Bewertung der Wirksamkeit von D-VCd im Vergleich zu VCd allein bei der Behandlung von neu diagnostizierten AL-Amyloidose-Patienten. **Sekundäre Ziele:** • Bewertung des klinisch beobachtbaren zusammengesetzten Endpunktes für Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS) nach der Behandlung mit D-VCd im Vergleich zu VCd allein • Bewertung der folgenden Wirksamkeitsmaße nach der Behandlung mit D-VCd im Vergleich zu VCd allein: o Organansprechrate o Gesamtüberleben o Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens • Bewertung der Fatigue, der psychischen Funktion und der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach der Behandlung mit D-VCd im Vergleich zu VCd allein • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Daratumumab in Kombination mit VCd • Beurteilung der Pharmakokinetik von Daratumumab und der Immunogenität von Daratumumab und rHuPH20 • Untersuchung des MRD-Status bei Amyloidose-Patienten als Surrogat für das Hämatologische Progressionsfreie Überleben (HemPFS) und Gesamtüberleben oder als Biomarker für einen Rückfall **Explorative Ziele:** • Bewertung des HemPFS • Bewertung von Biomarkern für das Ansprechen nach der Behandlung mit D-VCd im Vergleich zu VCd allein • Bewertung der physischen Funktion, der Verbesserung der Symptome, der Verbesserung der Funktionen sowie des Gesundheitsnutzens nach der Behandlung mit D-VCd im Vergleich zu VCd allein • Bewertung der diastolischen Funktion nach der Behandlung mit D-VCd im Vergleich zu VCd allein • Untersuchung der Pharmakokinetik/Pharmakodynamik von Daratumumab, wie z. B. die Expositions-Ansprechen-Beziehung für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte oder krankheitsbezogene oder mechanismusbezogene Biomarker **Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:** **Prozeduren:** Einverständniserklärung, Einschlusskriterien, Demographie, Anamnese, Ausgabe der Studien-ID-Karte, Größe, Thorax-Röntgenaufnahme, FEV1-Test: • Innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1

		Beurteilung lytischer Krankheitsanteile • Innerhalb von 42 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 Beurteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF): • Innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 • Zyklus 7 Tag 1 und wenn klinisch indiziert (nur D-VCd-Arm) • 30 Tage nach Behandlungsende (±3 Tage), wenn dieses vor Zyklus 7 Tag 1 liegt • Zum Beginn der Beobachtungsphase ECOG-PS: • Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung • Zyklus 1-6 Tag 1 • 30 Tage nach Behandlungsende (±3 Tage) 12-Kanal-EKG: • Innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 • 30 Tage nach Behandlungsende (±3 Tage) Körperliche Untersuchung: • Innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 • Unabhängig von der Studienphase: symptom- und krankheitsorientierte Untersuchung, wenn klinisch indiziert Blutgruppe, Rhesusfaktor und Indirekter Antiglobulin-Test: • Zyklus 1 Tag 1 (nur D-VCd-Arm) **Laborbestimmungen:** Schwangerschaftstest (nur Frauen im gebärfähigen Alter): • Innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung • Zyklus 1-6 Tag 1 • Zyklus 7+ Tag 1 (nur D-VCd-Arm)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 30 Tage nach Behandlungsende (±3 Tage) Hämatologie: • Innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 • Zyklus 1-2 Tag 1, 8, 15, 22 • Zyklus 3-6 Tag 1, 8, 15, 22 • Zyklus 7+ Tag 1 (nur D-VCd-Arm) • Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Studienmedikation Serum Chemie: • Innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 • Zyklus 1-2 Tag 1, 15 • Zyklus 3-6 Tag 1, 15 • Zyklus 7+ Tag 1 (nur D-VCd-Arm) • Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Studienmedikation Hepatitis B-Serologie: • Innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 HBV-DNA-Test: • Innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 • Zyklus 1-6 Tag 1 Q12W • Zyklus 7+ Tag 1 (nur D-VCd-Arm) • 30 Tage nach Behandlungsende (±3 Tage) • Q12W bis zu 6 Monaten nach der letzten Gabe der Studienmedikation Gewicht: • Zyklus 1-2 Tag 1, 8, 15, 22 • Zyklus 3-6 Tag 1, 15 • Zyklus 7+ Tag 1 (nur D-VCd-Arm) • Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Studienmedikation Vitalzeichen (Blutdruck, Temperatur, Puls): • Zyklus 1-2 Tag 1, 8, 15, 22 • Zyklus 3-6 Tag 1, 15

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zyklus 7+ Tag 1 (nur D-VCd-Arm) Messung in sitzender Position D-VCd-Arm: Messung direkt vor und nach der subkutanen Daratumumab-Infusion VCd-Arm: Messung vor der Gabe der Studienmedikation **Beurteilung des Krankheitsverlaufs:** Klinische Bewertung von MOD-PFS: • Zyklus 1-6 Tag 1 • Zyklus 7+ Tag 1 (nur D-VCd-Arm) • Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Studienmedikation • Alle 8 Wochen bis zur Krankheitsprogression NYHA-Klassifikation: • Innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 • Zyklus 1-6 Tag 1 • Zyklus 7+ Tag 1 (nur D-VCd-Arm) • Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Studienmedikation • Alle 8 Wochen bis zur Krankheitsprogression Serum-Protein-Elektrophorese, Urin-Elektrophorese: • Innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 • Zyklus 1-6 Tag 1 • Zyklus 7+ Tag 1 (nur D-VCd-Arm) • Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Studienmedikation • Alle 8 Wochen bis zur Krankheitsprogression Serum-FLC: • Innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 • Zyklus 1 Tag 1, 8, 15, 22 • Zyklus 2-6 Tag 1 • Zyklus 7+ Tag 1 (nur D-VCd-Arm) • Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Studienmedikation

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Alle 8 Wochen bis zur Krankheitsprogression NT-proBNP-, Troponin T-, HS Troponin T-Bestimmung • Innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 • Zyklus 1-6 Tag 1 • Zyklus 7+ Tag 1 (nur D-VCd-Arm) • Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Studienmedikation • Alle 8 Wochen bis zur Krankheitsprogression Medizinische Ressourcennutzung: • Innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 • Zyklus 1-6 Q28T • Zyklus 7+ Q8W • Q8W in der Nachbeobachtungsphase • Q16W in der Langzeit-Follow-up-Phase **Patientenberichtete Endpunkte:** Elektronische Erfassung der Erhebungsinstrumente EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, SF-36v2 (jeweils bis zu 4 Tagen vor jeglicher Studienmedikation und vor allen anderen Prozeduren) • Zyklus 1 Tag 1 (Baseline) • Zyklus 2-6 Tag 1 • Zyklus 7+: alle 8 Wochen (nur D-VCd-Arm) • 30 Tage nach Behandlungsende (±3 Tage) • zum Start einer nachfolgenden Therapie • alle 6 Monate bis zum Erreichen von MOD-PFS • 16 Wochen nach MOD-PFS (±14 Tage) • 32 Wochen nach MOD-PFS (±14 Tage)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Biomarker: Knochenmarkbiopsie, Knochenmarkaspiration: • Innerhalb von 56 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 • Wenn klinisch möglich, wird Knochenmark bei Erreichen eines CHR für die MRD-Beurteilung entnommen Archivierte Knochenmarkbiopsie • Zu jeder Zeit vor Medikation Biomarker im Vollblut und im Plasma: • Zyklus 1 Tag 1 • Zyklus 6 Tag 1 • 30 Tage nach Behandlungsende (±3 Tage) **Pharmakokinetik und Immunogenität:** Pharmakokinetik von Daratumumab: • Zyklus 1 Tag 1 vor Medikation • Zyklus 1 Tag 4 (±1 Tag) • Zyklus 1 Tag 8 vor Medikation • Zyklus 2 Tag 1 vor Medikation • Zyklus 3 Tag 1 vor Medikation • Zyklus 3 Tag 4 (±1 Tag) • Zyklus 7 Tag 1 vor Medikation • Zyklus 12 Tag 1 vor Medikation • 30 Tage nach Behandlungsende (±3 Tage) • 8 Wochen nach der letzten Gabe von Daratumumab (±1 Woche) Immunogenität von Daratumumab und rHuPH20: • Zyklus 1 Tag 1 vor Medikation • Zyklus 2 Tag 1 vor Medikation • Zyklus 3 Tag 1 vor Medikation • Zyklus 7 Tag 1 vor Medikation • Zyklus 12 Tag 1 vor Medikation • 30 Tage nach Behandlungsende (±3 Tage) • 8 Wochen nach der letzten Gabe von Daratumumab (±1 Woche)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Stammzellsammlung: • Diese ist erlaubt, die Transplantation darf erst nach Abschluss von Zyklus 6 durchgeführt werden. Die zur Mobilisierung eingesetzten Medikamente, die Ausbeute der Stammzellen sowie die Zeit bis zur Regenerierung sind zu dokumentieren. **Fortlaufende Erhebungen:** Unerwünschte Ereignisse: • Kontinuierlich vom Zeitpunkt der unterschriebenen Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der Gabe der letzten Studienmedikation Begleitmedikationen: • Kontinuierlich vom Zeitpunkt der unterschriebenen Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der Gabe der letzten Studienmedikation **Fortlaufende Erhebungen und Erhebungen in der Follow-up-Phase:** Gesamtüberleben, Sekundärmalignome, nachfolgende Therapie: • im Studienverlauf und alle 16 Wochen während des Follow-up
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Im Rahmen des Protokoll-Amendment INT-1 wurden die folgenden Endpunkte hinzugefügt bzw. angepasst: • Erfassung der patientenberichteten Endpunkte 16 und 32 Wochen nach Krankheitsprogression (MOD-PFS) • Aktualisierung der Kriterien für das renale Ansprechen gemäß der Publikation von Palladini (32) • Klärung der Definition der hämatologischen Krankheitsprogression auf der Grundlage der Empfehlung des AMY3001 Lenkungsausschuss (das nachweisbare monoklonale Protein muss über einem vordefinierten quantitativen Niveau liegen, um eine

		Krankheitsprogression zu beschreiben) Im Rahmen des Protokoll-Amendment INT-3 wurden die folgenden Endpunkte hinzugefügt bzw. angepasst: • Ein Fortschreiten der Amyloidose kann sowohl durch eine hämatologische Progression als auch durch eine Organprogression erfolgen. Es liegen derzeit keine Publikationen vor, um die klinische Aussagekraft des aggregierten (hämatologischen und Organ-) PFS als Endpunkt bei der Behandlung der AL-Amyloidose zu beurteilen. Eine richtungsweisende Analyse des organspezifischen Ansprechens und der organspezifischen Progression wird berichtet werden. Der Endpunkt PFS wird in dieser Studie spezifisch für hämatologische Parameter verwendet und in HemPFS umbenannt. PFS wird aus der Liste der sekundären Endpunkte gestrichen und HemPFS in die Liste der explorativen Endpunkte aufgenommen. • Es wird eine Analyse der Rate an CHR nach 6 Monaten hinzugefügt • Bei Studienteilnehmern, bei denen mehr als ein Organ beteiligt ist, kann es zu Unstimmigkeiten im Ansprechen oder in der Progression eines Organs kommen. Zu Baseline kann ein Studienteilnehmer eine fortgeschrittene Organschädigung in einem Organ haben, die weiter fortschreitet (d. h. der Studienteilnehmer kann den bestehenden Grad der Schädigung nicht überwinden). Der gleiche Studienteilnehmer kann jedoch in einem anderen Organ eine Verbesserung erfahren. Daher werden Analysen das Ansprechen und die Progression betreffend für jedes zu Baseline beteiligte Organ separat berichtet. • Während der Durchführung dieser Studie wurde deutlich, dass die Leitlinien von Comenzo 2012 (26) eine Klarstellung erfordern. Auf der Grundlage eines tieferen Verständnisses der Krankheitsbiologie und der Ergebnisse sowie des Einflusses von

		Daratumumab auf die freien Leichtketten im Serum, die die Definition eines kompletten hämatologischen Ansprechens beeinflussen, ist eine Normalisierung des Spiegels der unbeteiligten FLC (uFLC) und der FLC-Ratio bei der Bestimmung des kompletten hämatologischen Ansprechens nicht erforderlich. Im Rahmen des SAP-Amendment INT-1 wurden zusätzlich zu den in den Protokoll-Amendments genannten Änderungen die folgenden Endpunkte hinzugefügt bzw. angepasst: • Es erfolgt für das Organsprechen und die Organprogression für jedes Organ eine Analyse nach 6 Monaten. • Es werden die folgenden Endpunkte als unterstützende Analysen hinzugefügt: o Zeit bis zum Erreichen eines PR oder besser und die Dauer eines PR oder besser o Zeit bis zum Ansprechen iFLC <ULN und dFLC <10 mg/l • Es werden die folgenden Subgruppen definiert o t(11;14) o Zytogenetisches Risiko Im Rahmen des SAP-Amendment INT-2 wurden zusätzlich zu den in den Protokoll-Amendments genannten Änderungen die folgenden Endpunkte hinzugefügt bzw. angepasst: • Die Analyse des Endpunktes MOD-PFS wird aufgrund von Kommentaren der FDA mittels der IPCW-Methode ausgewertet, um die Schätzungen des Behandlungseffekts bei Vorhandensein einer nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie zu adjustieren. • Aus der Definition für die klinische Manifestation des Herzversagens wird die Dyspnoe in Ruhe an mindestens 3 aufeinanderfolgenden Tagen basierend auf Kommentaren der FDA entfernt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Es wird der Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen iFLC ≤ 20 mg/l als unterstützende Analyse hinzugefügt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Stichprobengröße für diese Studie basiert auf der alternativen Hypothese einer 15 %igen Verbesserung der Gesamtrate an CHR. Bei einer geschätzten Gesamtrate an CHR von 25 % für den VCd-Arm und einer Verbesserung um 15 % durch die Hinzunahme von Daratumumab ergibt sich für den D-VCd-Arm eine Gesamtrate an CHR von 40 %. Ungefähr 360 Studienteilnehmer (180 Studienteilnehmer pro Arm) liefern eine Teststärke von mehr als 85 %, um unter Verwendung eines Likelihood-Quotienten-Tests mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von α=0,05 eine 15 %ige Verbesserung der Gesamtrate an CHR festzustellen. Nach abgeschlossener Behandlung wird die Beobachtungsphase fortgesetzt, bis 200 Ereignisse für den Endpunkt MOD-PFS beobachtet worden sind. Mit einer Teststärke von 80 % und einem Log-rank-Test mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von α=0,05 kann so eine Reduktion des Risikos eine hämatologische Krankheitsprogression zu erleiden, eine schwere Organschädigung zu erleiden oder zu versterben um 33 % erreicht werden. Das entspricht einem Hazard Ratio von 0,67 (D-VCd vs. VCd).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie sind zwei Zwischenanalysen geplant. Die 1. Zwischenanalyse wird durchgeführt, nachdem die ersten 30 Studienteilnehmer für mindestens einen Zyklus in jedem Arm behandelt wurden. Der Zweck der 1. Zwischenanalyse ist eine umfassende Bewertung der Sicherheit. Die 2. Zwischenanalyse wird durchgeführt, nachdem insgesamt mindestens 180 Studienteilnehmer über mindestens 6 Zyklen behandelt wurden. Der Zweck der 2. Zwischenanalyse besteht in der Bewertung der kumulativen vorläufigen Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten. In dieser 2. Zwischenanalyse werden auch

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Regeln festgelegt, bei denen die Studie wegen mangelnder Wirksamkeit oder Nutzlosigkeit gestoppt wird. Die Studie kann wegen Nutzlosigkeit abgebrochen werden, wenn das CHR im D-VCd-Arm gleich oder schlechter ist als im VCd-Arm. Die Studie kann aufgrund hoher Wirksamkeit abgebrochen werden, wenn bei dieser Zwischenanalyse das Signifikanzniveau eine Überlegenheit von D-VCd gegenüber VCd festgestellt wird (a kleiner oder gleich 0,0001 (2-seitig)). Die primäre Analyse wird durchgeführt, nachdem alle Patienten für mindestens 6 Zyklen behandelt wurden. Das a-spending beträgt 0,04999 (2-seitig). Ein unabhängiges, verblindetes Gremium (Independent Data Monitoring Committee, IDMC), das aus 2 Ärzten und 1 Statistiker besteht, wird zur Überprüfung der Zwischenergebnisse bei den geplanten Zwischenanalysen eingerichtet. Nach der Zwischenüberprüfung wird das IDMC Empfehlungen zu erforderlichen Änderungen abgeben sowie einen Leitfaden für die Fortsetzung der Studie bereitstellen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	In dieser Studie wird eine zentrale Randomisierung durchgeführt. Die Studienteilnehmer werden basierend auf einem computergenerierten Randomisierungsschema, das von einem Anbieter unter Aufsicht des Studiensponsors erstellt wird, nach dem Zufallsprinzip einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt. Die Randomisierungssequenz wird mittels eines interaktiven Web-basierten Dialogsystems (IWRS) erstellt, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt auf dem basierend der Studienteilnehmer einem Behandlungsarm zugewiesen wird und er sein Studienbehandlungspaket erhält.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung ist durch die Verwendung zufällig permutierter Blöcke ausgeglichen. Es findet eine

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Stratifizierung nach den folgenden Stratifikationsfaktoren statt: • Kardiales Stadium (Mayo-Stadium I vs. II vs. IIIa) • Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein) • Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min) Die Liste A enthält die Länder, die typischerweise eine Stammzelltransplantation anbieten, während die Liste B die Länder enthält, die keine Stammzelltransplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten. Innerhalb der Studie können die Studienteilnehmer auf Empfehlung des Studienarztes nach 6 Behandlungszyklen eine Stammzelltransplantation erhalten. Um das Ungleichgewicht in der Randomisierung unter diesen Studienteilnehmern zu minimieren, ist diese Variable als einer der Stratifikationsfaktoren enthalten.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Es wird das IWRS verwendet, das für jeden an der Studie teilnehmenden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird. Auf diese Weise ist auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet. Der Antragsteller muss bei der Kontaktaufnahme mit dem IWRS seine eigene Benutzeridentifikation und seine persönliche Identifikationsnummer verwenden und wird dann relevante Details zu dem Studienteilnehmer angeben, um den Studienteilnehmers eindeutig zu identifizieren.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungssequenz wird mittels eines interaktiven Web-basierten Dialogsystems (IWRS) erstellt, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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 Beurteilungen, die durch das IRC durchgeführt werden/nicht verblindet bei Beurteilungen, die nicht durch das IRC durchgeführt werden Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum hämatologischen Ansprechen, zum Organansprechen, zur hämatologischen Krankheitsprogression und zur Organprogression basieren, zu verhindern, wird ein unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) die Bewertung und Beurteilung dieser Endpunkte vornehmen. Das IRC besteht aus 3 Ärzten mit klinischer Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der AL-Amyloidose, die jedoch nicht direkt an der Studie beteiligt sind. Der Zweck der Überprüfung durch das IRC besteht darin, eine unabhängige Bewertung sowohl der Krankheitsprogression (hämatologische und Organprogression) als auch des Ansprechens (hämatologisches und Organansprechen) zu ermöglichen, um so eine einheitliche Bewertung der Krankheitsprogression und des Ansprechens für alle Studienteilnehmer sicherzustellen. Das IRC erhält keine Informationen hinsichtlich des Studienzentrums oder der Behandlungsgruppe, sondern lediglich ein Profil des Studienteilnehmers, das Informationen zur Hämatologie und zu den Organen (Herz, Nieren und Leber) sowie ein Arbeitsblatt zur Dokumentation pro Besuchsdatum enthält. Das IRC ist somit verblindet und Bewertungen durch das IRC gelten als verblindet. Für jeden Studienteilnehmer werden das vom IRC bewertete Gesamtansprechen und die Krankheitsprogression sowie der entsprechende Zeitpunkt bei jeder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Krankheitsbewertung auf der Grundlage eines Mehrheits- (2/3) Quorums bestimmt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Die Darstellung erfolgt basierend auf dem Statistischen Analyseplan Amendment 2 vom 04.05.2020** **Imputationen** Sofern nicht anders angegeben, wird für fehlende Verträglichkeits- und Wirksamkeitsbewertungen keine Imputation der Daten vorgenommen. Für Analyse- und Berichtszwecke werden fehlende oder unvollständige Daten bei den unerwünschten Ereignissen (Datum des Auftretens von unerwünschten Ereignissen; Datum des Endes von unerwünschten Ereignissen), bei den begleitenden Therapien (Datum des Beginns; Datum des Endes), AL-Amyloidose-Diagnose (Datum der Diagnose) und bei der nachfolgenden Anti-Amyloidose-Therapie (Datum des Beginns) imputiert. **Generelle Analysespezifikationen** Alle statistischen Hypothesentests und die 95 % KI werden 2-seitig durchgeführt. Die Primärhypothese (d. h. die Hypothese zur Gesamtrate an CHR) wird mit einem Signifikanzniveau von α=0,05 gesamt getestet. Bei der 1. Zwischenanalyse wird kein α-spending vorgenommen, da der Zweck dieser Zwischenanalyse ausschließlich der Bewertung der Sicherheit dient und keine Analyse der Wirksamkeitsendpunkte vorgenommen wird. Für die 2. Zwischenanalyse, die erfolgt, wenn ca. 180 Studienteilnehmer für mindestens 6 Zyklen behandelt wurden, beträgt das α-spending 0,0001 (2-seitig). Wenn der beobachtete zweiseitige p-Wert kleiner ist als dieses Signifikanzniveau, ist die Überlegenheit von D-VCd gegenüber VCd in Bezug auf die Gesamtrate an CHR belegt und die primäre Hypothese wird bei den folgenden Analysezeitpunkten nicht erneut überprüft. Ist das nicht der Fall,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wird die Primärhypothese bei der geplanten Primäranalyse, die erfolgt, wenn alle Studienteilnehmer für mindestens 6 Zyklen behandelt wurden, erneut getestet. Das dabei zu verwendende α beträgt α=0,04999 (2-seitig). Es wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der 2. Zwischenanalyse nur eine sehr begrenzte Anzahl von Ereignissen für die sekundären Endpunkte MOD-PFS und Gesamtüberleben eingetreten sind. Daher werden für diese Endpunkte zum Zeitpunkt der 2. Zwischenanalyse nur deskriptive Analysen ohne formale Hypothesentests durchgeführt. Ein formaler Hypothesentest für diese sekundären Endpunkte werden bei der geplanten Primäranalyse durchgeführt und/oder wenn ca. 200 MOD-PFS-Ereignisse eingetreten sind. Wenn der primäre Endpunkt (Gesamtrate an CHR) statistisch signifikant ist, werden die folgenden sekundären Endpunkte zum Zeitpunkt der geplanten Primäranalyse sequentiell getestet (jeder mit einem 2-seitigen α von 0,05 unter Verwendung der hierarchischen Testmethode von Tang und Geller (1999) (102) welche die Typ I-Fehlerrate stark kontrolliert: 1) MOD-PFS 2) Gesamtüberleben Das Signifikanzniveau der geplanten Primäranalyse wird durch die für den jeweiligen Endpunkt spezifische α-spending-Funktion bestimmt. Für die Endpunkte MOD-PFS- und Gesamtüberleben wird die α-spending-Funktion nach O'Brien-Fleming, wie sie in der Lan-DeMets-Methode implementiert ist, verwendet. • Für das MOD-PFS ist bei der Primäranalyse der genaue Informationsanteil bestimmt durch die beobachtete Anzahl der Ereignisse dividiert durch die Gesamtzahl der geplanten MOD-PFS-Ereignisse. Das genaue Signifikanzniveau wird nach die α-spending-Funktion nach O'Brien-Fleming festgelegt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Für das Gesamtüberleben ist bei der Primäranalyse der genaue Informationsanteil bestimmt durch die beobachtete Anzahl der Todesfälle dividiert durch die Summe der prognostizierten Todesfälle bis zur finalen Analyse des Gesamtüberlebens. Basierend auf veröffentlichten Daten beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate der mit VCd-behandelten Studienteilnehmer mit neu diagnostizierter AL-Amyloidose 55 %. Unter der Annahme, dass D-VCd das Risiko zu versterben um 25 % reduziert (Hazard Ratio=0,75), wird geschätzt, dass bis zu der finalen Analyse des Gesamtüberlebens voraussichtlich insgesamt etwa 156 Todesfälle beobachtet werden. Wird die Nullhypothese für den Endpunkt MOD-PFS bei der geplanten Primäranalyse nicht verworfen, wird der Endpunkt Gesamtüberleben erst zum nächsten Analysezeitpunkt (z. B. MOD-PFS-Analyse) getestet. Wird die Nullhypothese für den Endpunkt MOD-PFS bei der Primäranalyse abgelehnt, bleibt sie abgelehnt und wird bei der finalen Analyse des Gesamtüberlebens nicht erneut getestet. **Primärer Endpunkt:** • Gesamtansprechrate CHR (ITT-Population) Die Hauptanalyse für den primären Endpunkt basiert auf der vom IRC ermittelten Gesamtrate an CHR. Es wird ein stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test angewendet, um den Behandlungsunterschied in Bezug auf die Gesamtrate an CHR zu bewerten. Der CMH-Schätzwert des Odds Ratio und dessen 95 %-KI sowie der p-Wert zur Schätzung von Behandlungsunterschieden werden berichtet. Die in den Analysen verwendeten Stratifizierungsfaktoren beinhalten das kardiale Stadium (Mayo-Stadium I, II und IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja oder Liste B: nein), und den Nierenfunktionsstatus zu Baseline

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). **Sekundäre Endpunkte:** • MOD-PFS (ITT-Population) Gemäß dem Studiendesign können Studienteilnehmer mit suboptimalem hämatologischen Ansprechen oder sich verschlechternder Organfunktion zu einer nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie wechseln, bevor es zu einer hämatologischen Krankheitsprogression oder einer schweren Organschädigung kommt. Dieser Wechsel kann sich auf die Bewertung des Endpunktes MOD-PFS auswirken und eine Störgröße darstellen. Um die Störgröße der nachfolgenden, nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie auf das MOD-PFS zu berücksichtigen, wird in der primären Analyse die Methode der inversen Wahrscheinlichkeit des Zensierungsgewichts (Inverse Probability of Censoring Weight, IPCW) nach Robins und Finkelstein verwendet, um die Schätzungen des Behandlungseffektes in Hinblick auf die nachfolgende, nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie zu adjustieren. Die Analyse basiert auf der Bewertung der Ereignisse durch das IRC. Es werden die Anzahl und der Prozentsatz der Studienteilnehmer mit Ereignis oder mit Zensierung (einschließlich des Zensierungsgrundes) berichtet. Zusätzlich wird eine detaillierte Aufschlüsselung der einzelnen Komponenten des MOD-PFS (hämatologische Krankheitsprogression, schwere Organschädigung oder Tod) dargestellt. Der primäre Behandlungsvergleich der Verteilung des Gesamt-MOD-PFS basiert auf einem mit inversen Wahrscheinlichkeiten zensierungsgewichteten Log-rank-Test, um eine potenziell abhängige Zensierung aufgrund des Wechsels zu einer nachfolgenden nicht

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		kreuzresistenten, Anti-Plasmazelltherapie zu berücksichtigen. Infolge der zu erwartenden geringen Anzahl an Ereignissen für das MOD-PFS zum Zeitpunkt der primären Analyse, wird für den Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen für das MOD-PFS ein unstratifizierter IPCW Log-rank-Test (d. h. Score-Test aus einem unstratifizierten IPCW-gewichteten Cox Proportional Hazard-Modell) durchgeführt. Es wird der p-Wert des unstratifizierten IPCW Log-rank-Test berichtet. Das Hazard Ratio und dessen 95 %-KI werden mittels eines unstratifizierten gewichteten Cox Proportional Hazard-Modells mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen berechnet. Die IPCW-Kaplan-Meier-Kurven werden für jeden Behandlungsarm dargestellt. Bei der abschließenden MOD-PFS-Analyse (d. h., wenn etwa 200 MOD-PFS-Ereignisse eingetreten sind) wird eine stratifizierte Analyse für das MOD-PFS durchgeführt, die sowohl den stratifizierten IPCW Log-rank-Test als auch das stratifizierte gewichtete Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen enthält. Die zeitabhängigen stabilisierten Gewichte werden für jeden Studienteilnehmer zum Zeitpunkt (t) wie folgt berechnet: Schätzung der bedingten Wahrscheinlichkeit unzensiert geblieben zu sein (d. h. nicht auf eine nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie gewechselt zu sein) der bis zum Zeitpunkt t gegebenen Baseline-Kovariablen dividiert durch die geschätzte bedingte Wahrscheinlichkeit unzensiert geblieben zu sein der bis zum Zeitpunkt t gegebenen Baseline-Kovariablen und zeitabhängigen Kovariablen. Die bedingte Wahrscheinlichkeit, dass der Studienteilnehmer bis zum Zeitpunkt t unzensiert bleibt (d. h. nicht zu einer nachfolgenden nicht-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie wechselt), wird auf der Grundlage der behandlungsspezifischen Anpassung eines Cox-Proportional-Hazards-Modells für den Wechsel zu einer nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie geschätzt. Studienteilnehmer, die eine nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie erhalten, ohne ein MOD-PFS-Ereignis zu erfahren, oder Studienteilnehmer, die vor dem Auftreten eines MOD-PFS-Ereignisses eine nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie erhalten, werden als Studienteilnehmer mit einem Ereignis für eine Behandlungswechsel betrachtet. Dabei wird für das Datum des Ereignisses das Startdatum der nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie verwendet. Studienteilnehmer, die nach einem MOD-PFS-Ereignis eine nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie erhalten, werden zum Zeitpunkt des MOD-PFS-Ereignisses zensiert. Studienteilnehmer, die zum Stichtag der Analyse keine nachfolgende nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie erhalten, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Als Sensitivitätsanalyse wird das MOD-PFS mit naivem Zensieren für die nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazell-therapie zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor Beginn der nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie berechnet. Um den Behandlungseffekt für das MOD-PFS abzuschätzen, wird ein stratifizierter Log-rank-Test und stratifiziertes Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen durchgeführt. Die in den Analysen verwendeten Stratifizierungs-faktoren beinhalten das kardiale

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Stadium (Mayo-Stadium I, II und IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja oder Liste B: nein), und den Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Als ergänzende Analyse wird das MOD-PFS ohne Zensieren für die nachfolgende nicht-kreuzresistente Anti-Plasmazelltherapie berechnet. Um den Behandlungseffekt für das MOD-PFS abzuschätzen, wird ein stratifizierter Log-rank-Test und stratifiziertes Cox-Regressions-modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen durchgeführt. Die in den Analysen verwendeten Stratifizierungsfaktoren beinhalten das kardiale Stadium (Mayo-Stadium I, II und IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja oder Liste B: nein), und den Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). • MOD-EFS Der primäre Behandlungsvergleich der Verteilung des Gesamt-MOD-EFS basiert auf einem stratifizierten Log-rank-Test. Der p-Wert aus einem stratifizierten Log-rank-Test wird berichtet. Das Hazard Ratio und das 95 %-Konfidenzintervall werden auf der Grundlage eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit Behandlung als einzige erklärende Variable geschätzt. Die in den Analysen verwendeten Stratifizierungsfaktoren beinhalten das kardiale Stadium (Mayo-Stadium I, II und IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja oder Liste B: nein), und den Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). • Gesamtüberleben (ITT-Population) Die Kaplan-Meier-Methode wird verwendet, um die Verteilung des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Gesamtüberlebens für jede Behandlungsgruppe zu schätzen. Das mediane Gesamtüberleben mit dem zugehörigen 95 % Konfidenzintervall wird angegeben. Darüber hinaus werden die Anzahl und der Prozentsatz der verstorbenen und der zensierten Studienteilnehmer angegeben. Die Kaplan-Meier- Kurven werden für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Aufgrund der zu erwartenden geringen Anzahl von Todesfällen bei der geplanten Analyse wird die Verteilung des Gesamtüberlebens für die beiden Behandlungsgruppen auf Basis eines unstratifizierten Log-rank-Tests verglichen. Es wird der p-Wert aus einem unstratifizierten Log-rank-Test berichtet. Die Hazard Ratio und das 95 %-Konfidenzintervall werden auf der Basis eines unstratifizierten Cox-Regressionsmodells mit Behandlung als einzige erklärende Variable geschätzt. Die Gründe für die Zensierung des Gesamtüberlebens werden zur Verfügung gestellt. Die abschließende Analyse des Gesamtüberlebens wird als stratifizierte Analyse durchgeführt. Die in den Analysen verwendeten Stratifizierungsfaktoren beinhalten das kardiale Stadium (Mayo-Stadium I, II und IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja oder Liste B: nein), und den Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Zusätzlich werden zu diesem Zeitpunkt dann auch die 4- und 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten berichtet. • Ansprechrate CHR nach 6 Monaten siehe Gesamtrate an CHR. Es werden ergänzend die Raten an CHR nach 12 Monaten und 18 Monaten analysiert. • Gesamtansprechrate VGPR oder besser siehe Gesamtrate des CHR.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zeit bis zum Erreichen des CHR bzw. des VGPR oder besser bzw. des PR oder besser Für Studienteilnehmer, die ein hämatologisches Ansprechen in Form eines CHR erreichen, werden deskriptive Statistiken zur Verfügung gestellt. Die analogen Analysen werden für Studienteilnehmer berichtet, die ein Ansprechen in Form eines VGPR oder besser bzw. eines PR oder besser erreichen. • Dauer des CHR bzw. des VGPR oder besser bzw. des PR oder besser Für Studienteilnehmer, die ein CHR erreichen, wird die mediane Dauer des CHR mit dem zugehörigen 95 % Konfidenzintervall nach der Kaplan-Meier-Methode für jede Behandlungsgruppe geschätzt. Die Kaplan-Meier-Kurven werden für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Es wird kein formaler statistischer Vergleich der Dauer der CHR zwischen den Behandlungsgruppen durchgeführt. Die analogen Analysen werden für Studienteilnehmer durchgeführt, die ein VGPR oder besser bzw. ein PR oder besseres erreichen. • Sicherheit und Verträglichkeit von Daratumumab in Kombination mit VCd Die Bewertung der Verträglichkeit erfolgt anhand von unerwünschten Ereignissen und klinischen hämatologischen und chemischen Labortests, EKG, transthorakales Echokardiogramm, Erfassung der Vitalzeichen, körperliche Untersuchungsergebnisse und des ECOG-Perfomance-Status. Die Analysen basieren auf der Safety-Population und werden nach der erhaltenen Behandlung dargestellt. Die Inzidenz der TEAEs wird insgesamt, nach MedDRA-Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), nach Toxizitätsgrad und nach Beziehung zur Verabreichung der Studienbehandlung zusammengefasst. Fehlende Toxizitätsgrade und fehlende

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Beziehungen zur Studienmedikation werden nicht imputiert. **Weitere Endpunkte:** • HemPFS Die Analyse für das Hämatologische PFS erfolgt in der ITT-Population und basiert auf der IRC-Bewertung. Es wird die Kaplan-Meier Methode verwendet, um die Verteilung des HemPFS für jede Behandlungsgruppe zu schätzen. Das mediane HemPFS wird mit dem zugehörigen 95 % Konfidenzintervall bereitgestellt. Zusätzlich werden die Anzahl und der Prozentsatz der Studienteilnehmer, die ein Hämatologisches PFS-Ereignis hatten oder die zensiert wurden, berichtet. Die Kaplan-Meier-Kurven werden ebenfalls für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Der primäre Behandlungsvergleich der Verteilung des HemPFS basiert auf einem stratifizierten Log-rank-Test. Der p-Wert aus einem stratifizierten Log-rank-Test wird berichtet. Das Hazard Ratio mit dem zugehörigen 95 % Konfidenzintervall werden auf der Grundlage eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit Behandlung als einzige erklärende Variable geschätzt. Die in den Analysen verwendeten Stratifizierungsfaktoren beinhalten das kardiale Stadium (Mayo-Stadium I, II und IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja oder Liste B: nein), und den Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). • Zeit bis zur nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie Die Kaplan-Meier-Methode wird verwendet, um die Verteilung der Zeit bis zur nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie für die ITT-Population zu schätzen. Die mediane Zeit bis zur anschließenden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie mit dem zugehörigen 95 % Konfidenzintervall wird für jede Behandlungsgruppe tabellarisch dargestellt. Zusätzlich werden die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur nachfolgenden nicht-kreuzresistenten Anti-Plasmazelltherapie aufgezeichnet. Das Hazard Ratio mit dem zugehörigen 95 % Konfidenzintervall wird durch ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell mit der Behandlung als einziger erklärenden Variable ermittelt. Der Vergleich der Behandlungen wird mit einem stratifizierten Log-rank-Test durchgeführt. • Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, der iFLC ≤20 mg/l, der dFLC <10 mg/l Für Studienteilnehmer, die ein iFLC <ULN, ein iFLC ≤20 mg/l bzw. ein dFLC <10 mg/l ("stringentes dFLC-Ansprechen") erreichen, wird eine deskriptive Statistik erstellt, die die Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN, die Zeit bis zum Erreichen der iFLC ≤20 mg/l bzw. die Zeit bis zum Erreichen der dFLC <10 mg/l zusammenfasst. • Kardiale, renale und hepatische Ansprechrate nach 6 Monaten Die kardiale Ansprechrate nach 6 Monaten wird für jede Behandlungsgruppe basierend auf der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen berechnet. Das korrespondierende exakte 95 %-Konfidenzintervall wird berichtet. Es wird ein stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test angewendet, um den Behandlungsunterschied in Bezug auf die Studienteilnehmer, die ein kardiales Ansprechen nach 6 Monaten zeigen, zu bewerten. Der CMH-Schätzwert des Odds Ratio und dessen 95 %-KI sowie der p-Wert zur Schätzung von Behandlungsunterschieden werden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		berichtet. Die in den Analysen verwendeten Stratifizierungsfaktoren beinhalten das kardiale Stadium (Mayo-Stadium I, II und IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja oder Liste B: nein), und den Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Es werden ergänzend die kardialen Ansprechraten nach 12 Monaten und 18 Monaten und gesamt analysiert. Analog dazu werden die renalen und die hepatischen Ansprechraten berichtet. • Zeit bis zum kardialen, renalen, hepatischen Ansprechen Für Studienteilnehmer, die in der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen sind und die ein kardiales Ansprechen erreichen, wird eine deskriptive Statistik erstellt, um die Zeit bis zum kardialen Ansprechen zusammenzufassen. Die analogen Analysen werden für die Zeit bis zum renalen und hepatischen Ansprechen berichtet. • Kardiale, renale und hepatische Progressionsrate nach 6 Monaten Die kardiale Progressionsrate nach 6 Monaten wird für jede Behandlungsgruppe basierend auf der Population mit bewertbarem kardialen Ansprechen berechnet. Das korrespondierende exakte 95 %-Konfidenzintervall wird berichtet. Analog dazu werden die renalen und die hepatischen Progressionsraten berichtet. • Zeit bis zur kardialen, renalen, hepatischen Progression Die Analyse der Zeit bis zur kardialen Progression erfolgt basierend auf der kardial bewertbaren Population. Die Kaplan-Meier-Methode wird verwendet, um die Verteilung der Zeit bis zur kardialen Progression für jede Behandlungsgruppe zu schätzen. Es wird der Median der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zeit bis zur kardialen Progression mit dem korrespondierenden 95 % Konfidenzintervall angegeben. Die Kaplan-Meier-Kurven werden ebenfalls für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Die analogen Analysen werden für die Zeit bis zur renalen und hepatischen Progression berichtet. • Patientenberichtete Endpunkte Die Analyse der PRO-Daten der Instrumente EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30, SF-36v2 wird in der ITT-Population ausgewertet. Liegen von einem Studienteilnehmer zu einem Besuch mehrere Datensätzen vor, wird derjenige, der dem Besuchsdatum am nächsten liegt, herangezogen. Zu jedem Analysezeitpunkt werden die Anzahl und der Prozentsatz der erwarteten, erhaltenen und fehlenden Erhebungsbögen des jeweiligen PRO-Instruments je Behandlungsgruppe tabellarisch dargestellt. Die fehlenden PRO-Erhebungen sind definiert als die erwartete minus der tatsächlichen Anzahl von Erhebungen zu dem Besuch. Die erwartete Anzahl der Erhebungsbögen pro Besuch wird durch den Studienabschlussstatus auf Studienteilnehmerebene bestimmt. Die PRO-Endpunkte sind sekundäre Endpunkte und sind daher nicht Bestandteil des hierarchischen Testens. Die Typ 1-Fehlerkontrolle wird nicht auf die PRO-Daten angewendet. Für jeden PRO-Endpunkt wird zu jedem Auswertungszeitpunkt je Behandlungsgruppe eine deskriptive Statistik angefertigt. Zusätzlich werden diese Auswertungen auch in Abhängigkeit vom hämatologischen Ansprechen (Responder vs. Non-Responder) tabellarisch dargestellt. Der Mittelwert (inkl. Standardfehler) wird für jede Behandlungsgruppe als Liniendiagramm in Abhängigkeit von der Zeit angezeigt. Für die wichtigsten PRO-Endpunkte werden die Zeit bis zur Verschlechterung und die Zeit bis zur Verbesserung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		abgeleitet. Es wird eine verteilungsbasierte Methode verwendet, um eine Verschlechterung/Verbesserung der Werte zu definieren, d. h. die Hälfte der Standardabweichung des aus beiden Behandlungsgruppen kombinierten Mittelwertes vom Baseline-Wert. Die Zeit bis zur Verschlechterung/Verbesserung wird mit deskriptiven Statistiken zusammengefasst und mit Kaplan-Meier-Methoden geschätzt. Das Hazard Ratio und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall werden auf Basis eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren berechnet. Tod aufgrund von Krankheitsprogression wird als Verschlechterung gewertet. Studienteilnehmer, welche die Definition einer Verschlechterung nicht erfüllen, werden bei der letzten PRO-Bewertung zensiert. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert oder Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Es wird eine MMRM-Analyse durchgeführt, um die Veränderung vom Baseline-Wert zu jedem Zeitpunkt bis zum Zyklus 6 (Woche 24) zwischen den beiden Behandlungen abschätzen zu können. In die Analyse werden alle Studienteilnehmer der ITT-Population mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert einbezogen. In das MMRM gehen Studienteilnehmer als zufälliger Effekt und Baseline-Wert, Behandlungsgruppe, Erhebungszeitpunkt (in Wochen), Interaktion Behandlung*Zeit und Stratifikationsfaktoren als feste Effekte ein. • MRD-Status bei Studienteilnehmern mit CHR Für Studienteilnehmer, die ein hämatologisches Ansprechen in Form eines CHR erreichen, werden deskriptive Statistiken zur Verfügung gestellt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die Wirksamkeitsendpunkte werden Analysen für folgende Subgruppen a priori definiert: • Geschlecht: männlich, weiblich • Alter: <65 Jahre vs. ≥65 Jahre • Abstammung: weiß vs. asiatisch vs. andere • Gewicht zu Baseline: ≤65 kg vs. >65 bis 85 kg vs. >85 kg • Kardiales Stadium zu Baseline: Mayo-Stadium I vs. II vs. IIIa/IIIb • Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein) • Nierenfunktionsstatus zu Baseline: CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min • Kardiale Beteiligung zu Baseline: ja vs. nein • Renales Stadium zu Baseline: Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III • Alkalische Phosphatase zu Baseline: anomal vs. normal • Erreichen eines dFLC-Ansprechens: ja vs. nein • t(11;14) FISH: anomal vs. normal • Zytogenetisches Risiko: Hochrisiko vs. Standardrisiko • ECOG-PS zu Baseline: ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1 Für die Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit werden Analysen für folgende Subgruppen a priori definiert: • Geschlecht: männlich, weiblich • Alter: <65 Jahre vs. ≥65 Jahre • Abstammung: weiß vs. asiatisch vs. andere • Gewicht zu Baseline: ≤65 kg vs. >65 bis 85 kg vs. >85 kg • Nierenfunktionsstatus zu Baseline: CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min • Kardiale Beteiligung zu Baseline: ja vs. nein
Resultate		

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**2. Datenschnitt (17.04.2024)** a) Randomisiert wurden: D-VCd: n=195 VCd: n=193 b) Tatsächlich behandelt wurden: D-VCd: n=193 VCd: n=188 c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: D-VCd: n=195 VCd: n=193
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**2. Datenschnitt (17.04.2024)** a) Randomisiert wurden: D-VCd: n=195 VCd: n=193 b) Nicht behandelt wurden: D-VCd: n=2 VCd: n=5 c) Abbruch der Behandlung: D-VCd: n=69 VCd: n=68 i. Unerwünschtes Ereignis: D-VCd: n=11 VCd: n=8 ii. Tod: D-VCd: n=23 VCd: n=14 iii. Arztentscheidung: D-VCd: n=4 VCd: n=1 iv. Rücknahme der Einverständniserklärung: D-VCd: n=5 VCd: n=7 v. Erhalt einer nachfolgenden Therapie: D-VCd: n=5 VCd: n=23 vi. Krankheitsprogression MOD-PFS: D-VCd: n=3 VCd: n=12 vii. Erhalt einer ASZT: D-VCd: n=12 VCd: n=3 viii. Andere: D-VCd: n=2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		VCd: n=1 d) Abbruch der Studie: D-VCd: n=54 VCd: n=90 i. Tod: D-VCd: n=46 VCd: n=64 ii. Lost-to-Follow-up: D-VCd: n=0 VCd: n=3 iii. Rücknahme der Einverständniserklärung: D-VCd: n=8 VCd: n=23
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 10.10.2017 (Datum der unterschriebenen Einverständniserklärung des ersten Studienteilnehmers) 2. Datenschnitt (17.04.2024) Mediane Nachbeobachtungsdauer zum 2. Datenschnitt: Gesamtüberleben (ITT-Population): D-VCd: 61,86 Monate VCd: 60,95 Monate Gesamt: 61,41 Monate PRO-Endpunkt EQ-5D (ITT-Population): D-VCd: 34,55 Monate VCd: 6,24 Monate Gesamt: 12,0 Monate PRO-Endpunkt EORTC (ITT-Population): D-VCd: 34,55 Monate VCd: 6,24 Monate Gesamt: 12,0 Monate PRO-Endpunkt SF-36v2 (ITT-Population): D-VCd: 34,55 Monate VCd: 6,24 Monate Gesamt: 12,0 Monate Verträglichkeitsendpunkte (Safety-Population): D-VCd: 22,21 Monate VCd: 6,28 Monate Gesamt: 6,34 Monate
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie beendet

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

a: nach CONSORT 2010.

Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; ALT: Alanin-Aminotransferase; ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; AST: Aspartat-Aminotransferase; AV: Atrioventrikulär ATTR: Transthyretin; C: Cyclophosphamid; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease); CHR: Hämatologisch komplettes Ansprechen (Complete Hematologic Response); CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); CYP3A4: Cytochrom P450, Familie 3, Unterfamilie A Mitglied 4 (Cytochrome P450 Family 3 Subfamily A Member 4); D: Daratumumab; d: Dexamethason; d. h.: das heißt; dFLC: Differenz zwischen den iFLC und den uFLC (difference between involved and uninvolved Free Light Chain); dl: Deziliter; DNA: Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); EKG: Elektrokardiogramm; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; FDA: Food and Drug Administration; FEV1: Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 second); FISH: Fluoreszenz In Situ Hybridisierung; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); g: Gramm; HBsAg: Hepatitis-B-Oberflächenantigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; HemPFS: Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (Hematologic Progression Free Survival); Hg: Quecksilber (Hydrargyrum); HIV: Human Immunodeficiency Virus; HTA: Health Technology Assessment; ICD: Implantierbarer Kardioverter/Defibrillator (Implantable Cardioverter-Defibrillator); IDMC: Independent Data Monitoring Committee; iFLC: beteiligte freie Leichtketten (involved Free Light Chain); IPCW: Methode der inversen Wahrscheinlichkeit des Zensierungsgewichts (Inverse-Probability-of-Censoring Weighting); IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee); ITT: Intention To Treat; i.v.: Intravenös; IWRS: Interaktives Web-basiertes Dialogsystem (Interactive Web Response System); KI: Konfidenzintervall; KOF: Körperoberfläche; kg: Kilogramm; l: Liter; M-Protein: Monoklonales Protein; m^2: Quadratmeter; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; min: Minute; mg: Milligramm; mm: Millimeter; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed effect Model Repeated Measures); mmol: Millimol; MOD-EFS: Schwere Organschädigung-Ereignisfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Event Free Survival); MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); ms: Millisekunde; n: Anzahl gültiger Ereignisse; NCI: National Cancer Institute; NT-proBNP: N-terminales pro-Hormon des B-Typ Natriuretischen Peptids (N-terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide); NYHA: New York Heart Association; PCR: Polymerase Chain Reaction; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PK: Pharmakokinetik; p.o: Per os; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); PRO: Patientenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcomes); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); Q: Alle (quaque); QT: Zeit von Q-Zacke zur T-Welle (QT-Zeit); QTc: Frequenzkorrigierte QT-Zeit; QTcF: Fridericia-Formel frequenzkorrigiertes QT-Intervall; rHuPH20: Rekombinante Hyaluronidase PH20 Enzym (recombinant Hyaluronidase PH20 enzyme); s.c.: Subkutan; SA: Sinoatrial; SAP: Satistischer Anaylseplan (Statistical Analysis Plan); SF-36v2: 36 Item Short Form Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response); t: Zeit (time); TEAE: Unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events); uFLC: Unbeteiligte freie Leichtketten (uninvolved Free Light Chain); ULN: Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); v: Version; V: Bortezomib; VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs.: Versus; W: Woche (week); z. B.: Zum Beispiel.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

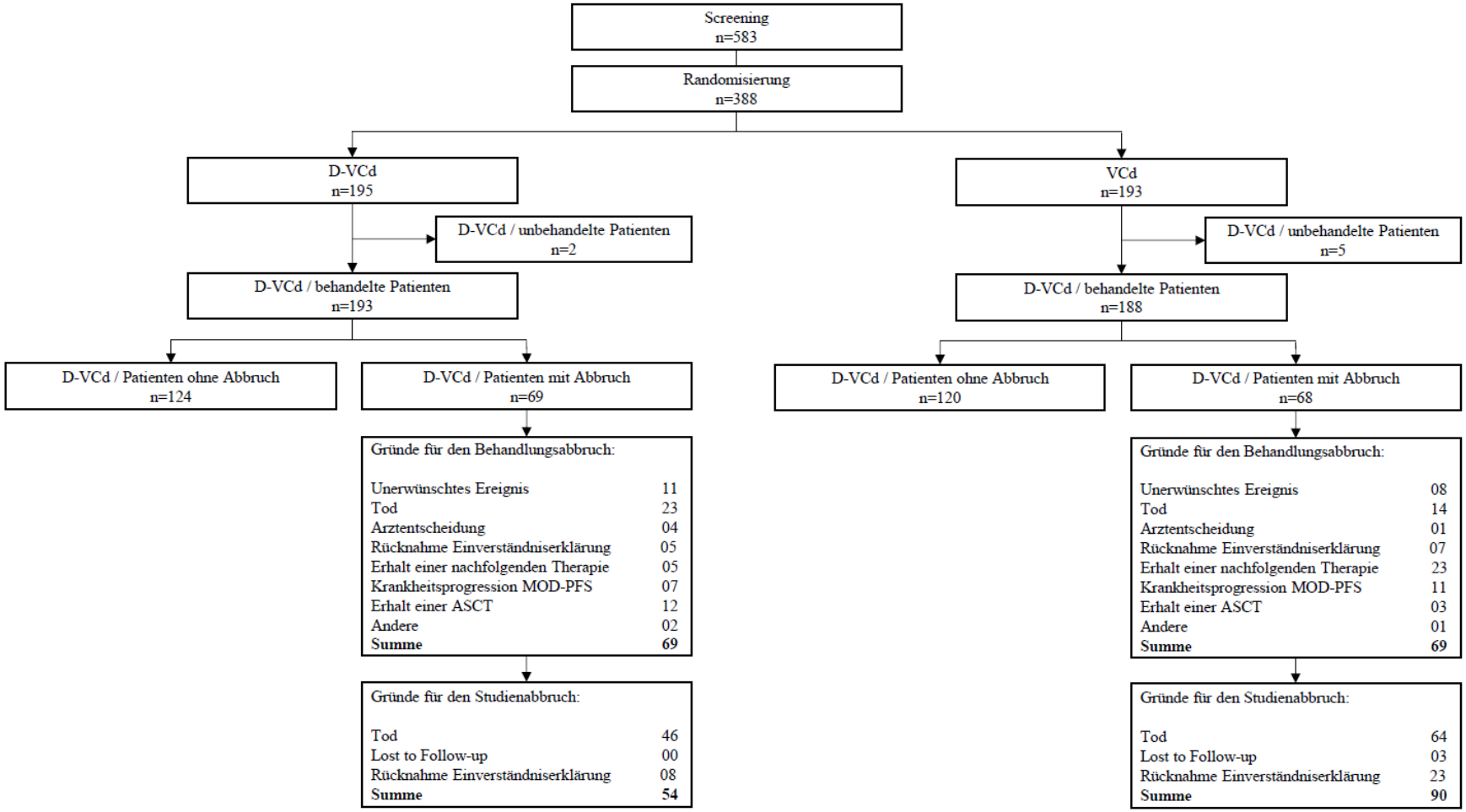


Abbildung 4-275: Flowchart zur Studie ANDROMEDA (2. Datenschnitt: 17.04.2024, ITT-Population)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-154 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ANDROMEDA (54767414AMY3001)

Studie: ANDROMEDA (54767414AMY3001)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll 54767414AMY3001 (95)	A
Statistischer Analyseplan 54767414AMY3001 (78)	B
Studienbericht 54767414MMY3006 (2. Datenschnitt: 17.04.2024) (17)	C
ClinicalTrials.gov NCT03201965(80) EU CT EudraCT 2016-001737-27 (81)	D
Kastritis et al. (89)	E

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D, E
Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E
Sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind in der Studie ANDROMEDA nicht verblindet. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass die Studienteilnehmer während der subkutanen Gabe von Daratumumab Reaktionen im Zusammenhang mit einer Injektion (im Folgenden Infusionsreaktionen genannt) erfahren, die eine Entblindung notwendig machen würden. Auch kann auf diese Weise die Gruppenzugehörigkeit für alle in der Studie involvierten Personen trotz Verblindung nicht aufrechterhalten werden. Das Auftreten von Infusionsreaktionen durch die subkutane Gabe von Daratumumab wird in Form von zwei Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse betrachtet: Infusionsreaktionen und Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert mit Daratumumab.
Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum hämatologischen Ansprechen, zum Organansprechen, zur hämatologischen Krankheitsprogression und zur Organprogression basieren, zu verhindern, wird ein unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) die Bewertung und Beurteilung dieser Endpunkte vornehmen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E
Sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind in der Studie ANDROMEDA nicht verblindet. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass die Studienteilnehmer während der subkutanen Gabe von Daratumumab Reaktionen im Zusammenhang mit einer Injektion (im Folgenden Infusionsreaktionen genannt) erfahren, die eine Entblindung notwendig machen würden. Auch kann auf diese Weise die Gruppenzugehörigkeit für alle in der Studie involvierten Personen trotz Verblindung nicht aufrechterhalten werden. Das Auftreten von Infusionsreaktionen durch die subkutane Gabe von Daratumumab wird in Form von zwei Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse betrachtet: Infusionsreaktionen und Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert mit Daratumumab.
Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum hämatologischen Ansprechen, zum Organansprechen, zur hämatologischen Krankheitsprogression und zur Organprogression basieren, zu verhindern, wird ein unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) die Bewertung und Beurteilung dieser Endpunkte vornehmen

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern für die Studie ANDROMEDA keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, D
Der Patientenfluss ist in der Studie ANDROMEDA transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign.
In der Studie ANDROMEDA wurde die Randomisierungssequenz mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird ein interaktives Web-basiertes Dialogsystem (Interactive

Web-Response System, IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird. Auf diese Weise ist auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet.
Sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind in der Studie ANDROMEDA nicht verblindet. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass die Studienteilnehmer während der subkutanen Gabe von Daratumumab Reaktionen im Zusammenhang mit einer Injektion (im Folgenden Infusionsreaktionen genannt) erfahren, die eine Entblindung notwendig machen würden. Auch kann auf diese Weise die Gruppenzugehörigkeit für alle in der Studie involvierten Personen trotz Verblindung nicht aufrechterhalten werden. Das Auftreten von Infusionsreaktionen durch die subkutane Gabe von Daratumumab wird in Form von zwei Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse betrachtet: Infusionsreaktionen und Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert mit Daratumumab.
Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum hämatologischen Ansprechen, zum Organansprechen, zur hämatologischen Krankheitsprogression und zur Organprogression basieren, zu verhindern, wird ein unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) die Bewertung und Beurteilung dieser Endpunkte vornehmen.
Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt für die Studie ANDROMEDA auf Endpunktebene, da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet.
Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern für die Studie ANDROMEDA keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist in der Studie ANDROMEDA transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial der Studie ANDROMEDA ist somit als niedrig anzusehen. Die Studie ANDROMEDA ist geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E
Die Daten zum Gesamtüberleben werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt Gesamtüberleben von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C
Der Endpunkt *Gesamtüberleben* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Gesamtüberleben* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, D
Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: MOD-PFS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E
Das MOD-PFS ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus dem Eintreten der schweren Organschädigung, der hämatologischen Krankheitsprogression oder des Todes. Die Bestimmung der schweren Organschädigung und der hämatologischen Krankheitsprogression erfolgt durch ein unabhängiges, verblindetes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber verblindet. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt MOD-PFS als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C
Der Endpunkt MOD-PFS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt MOD-PFS somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, D
Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Zeit bis zur schweren Organschädigung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E
Die Bestimmung der schweren Organschädigung für den Endpunkt Zeit bis zur schweren Organschädigung erfolgt durch ein unabhängiges, verblindetes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt Zeit bis zur schweren Organschädigung als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C
Der Endpunkt Zeit bis zur schweren Organschädigung wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Zeit bis zur schweren Organschädigung somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, D
Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Zeit bis zur schweren Organschädigung ist in der Studie ANDROMEDA als niedrig anzusehen. Der Endpunkt Zeit bis zur schweren Organschädigung ist in der Studie ANDROMEDA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E
Die Bestimmung der schweren Organschädigung für den Endpunkt Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression erfolgt durch ein unabhängiges, verblindetes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C
Der Endpunkt Zeit bis zur schweren Organschädigung wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Zeit bis zur schweren Organschädigung somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, D
Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression ist in der Studie ANDROMEDA als niedrig anzusehen. Der Endpunkt Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression ist in der Studie ANDROMEDA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: HemPFS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E
Das HemPFS ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus dem Eintreten der hämatologischen Krankheitsprogression oder des Todes. Die Bestimmung der hämatologischen Krankheitsprogression erfolgt durch ein unabhängiges, verblindetes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C
Der Endpunkt HemPFS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt HemPFS somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, D
Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Zeit bis zur schweren Organschädigung ist in der Studie ANDROMEDA als niedrig anzusehen. Der Endpunkt Zeit bis zur schweren Organschädigung ist in der Studie ANDROMEDA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Erreichen des CHR

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E
Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des hämatologischen Ansprechens für den Endpunkt Erreichen des CHR erfolgt durch ein unabhängiges, verblindetes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber für den Endpunkt Erreichen des CHR verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C
Der Endpunkt Erreichen des CHR wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Erreichen des CHR somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, D
Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Erreichen des CHR ist in der Studie ANDROMEDA als niedrig anzusehen. Der Endpunkt Erreichen des CHR ist in der Studie ANDROMEDA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Erreichen des Organansprechens

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E
Die Bestimmung des Organansprechens für die Endpunkte Erreichen des kardialen Ansprechens, Erreichen des renalen Ansprechens und Erreichen des hepatischen Ansprechens erfolgt durch ein unabhängiges, verblindetes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber für die Endpunkte Erreichen des kardialen Ansprechens, Erreichen des renalen Ansprechens und Erreichen des hepatischen Ansprechens verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C
Die Endpunkte Erreichen des kardialen Ansprechens, Erreichen des renalen Ansprechens und Erreichen des hepatischen Ansprechens werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für die Endpunkte Erreichen des kardialen Ansprechens, Erreichen des renalen Ansprechens und Erreichen des hepatischen Ansprechens somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, D
Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte Erreichen des kardialen Ansprechens, Erreichen des renalen Ansprechens und Erreichen des hepatischen Ansprechens ist in der Studie ANDROMEDA als niedrig anzusehen. Die Endpunkte Erreichen des kardialen Ansprechens, Erreichen des renalen Ansprechens und Erreichen des hepatischen Ansprechens sind in der Studie ANDROMEDA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Erreichen der Organprogression

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E
Die Bestimmung der Organprogression für die Endpunkte Erreichen der kardialen Progression, Erreichen der renalen Progression und Erreichen der hepatischen Progression erfolgt durch ein unabhängiges, verblindetes Bewertungsgremium. Damit ist der Endpunkterheber für die Endpunkte Erreichen der kardialen Progression, Erreichen der renalen Progression und Erreichen der hepatischen Progression verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C
Die Endpunkte Erreichen der kardialen Progression, Erreichen der renalen Progression und Erreichen der hepatischen Progression werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird somit für die Endpunkte Erreichen der kardialen Progression, Erreichen der renalen Progression und Erreichen der hepatischen Progression für die Studie ANDROMEDA adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, D
Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte Erreichen der kardialen Progression, Erreichen der renalen Progression und Erreichen der hepatischen Progression ist in der Studie ANDROMEDA als niedrig anzusehen. Die Endpunkte Erreichen der kardialen Progression, Erreichen der renalen Progression und Erreichen der hepatischen Progression sind in der Studie ANDROMEDA mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: EQ 5D VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E
Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EQ 5D 5L vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C
Der Endpunkt EQ 5D VAS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EQ 5D VAS somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, D
Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.
Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (2. Datenschnitt: D VCd: 21,3 Monate, VCd: 5,3 Monate). Während D VCd bis zum Eintritt des MOD PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über 6 Zyklen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern sind für das Instrument EQ 5D 5L unterschiedlich (2. Datenschnitt: D VCd: 34,55 Monate, VCd: 6,24 Monate).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EQ 5D 5L vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt EQ 5D VAS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EQ 5D VAS somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.
Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (2. Datenschnitt: D VCd: 21,3 Monate, VCd: 5,3 Monate). Während D VCd bis zum Eintritt des MOD PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über 6 Zyklen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern sind für das Instrument EQ 5D 5L unterschiedlich (2. Datenschnitt: D VCd: 34,55 Monate, VCd: 6,24 Monate).
In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ 5D VAS in der Studie ANDROMEDA als hoch anzusehen. Der Endpunkt EQ 5D VAS ist in der Studie ANDROMEDA mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E
Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EORTC QLQ C30 vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C
Der Endpunkt EORTC QLQ C30 Symptomskalen wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EORTC QLQ C30 Symptomskalen somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, D
Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.
Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (2. Datenschnitt: D VCd: 21,3 Monate, VCd: 5,3 Monate). Während D VCd bis zum Eintritt des MOD PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über 6 Zyklen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern sind für das Instrument EORTC QLQ C30 unterschiedlich (2. Datenschnitt: D VCd: 34,55 Monate, VCd: 6,24 Monate).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EORTC QLQ C30 vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt EORTC QLQ C30 Symptomskalen wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EORTC QLQ C30 Symptomskalen somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.
Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (2. Datenschnitt: D VCd: 21,3 Monate, VCd: 5,3 Monate). Während D VCd bis zum Eintritt des MOD PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über 6 Zyklen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern sind für das Instrument EORTC QLQ C30 unterschiedlich (2. Datenschnitt: D VCd: 34,55 Monate, VCd: 6,24 Monate).
In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ C30 Symptomskalen in der Studie ANDROMEDA als hoch anzusehen. Der Endpunkt EORTC QLQ C30 Symptomskalen ist in der Studie ANDROMEDA mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 Einzelitems

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E
Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EORTC QLQ C30 vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C
Der Endpunkt EORTC QLQ C30 Einzelitems wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EORTC QLQ C30 Einzelitems somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, D
Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.
Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (2. Datenschnitt: D VCd: 21,3 Monate, VCd: 5,3 Monate). Während D VCd bis zum Eintritt des MOD PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über 6 Zyklen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern sind für das Instrument EORTC QLQ C30 unterschiedlich (2. Datenschnitt: D VCd: 34,55 Monate, VCd: 6,24 Monate).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig.
Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EORTC QLQ C30 vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt EORTC QLQ C30 Einzelitems wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EORTC QLQ C30 Einzelitems somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.
Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (2. Datenschnitt: D VCd: 21,3 Monate, VCd: 5,3 Monate). Während D VCd bis zum Eintritt des MOD PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über 6 Zyklen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern sind für das Instrument EORTC QLQ C30 unterschiedlich (2. Datenschnitt: D VCd: 34,55 Monate, VCd: 6,24 Monate).
In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ C30 Einzelitems in der Studie ANDROMEDA als hoch anzusehen. Der Endpunkt EORTC QLQ C30 Einzelitems ist in der Studie ANDROMEDA mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E
Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EORTC QLQ C30 vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C
Der Endpunkt EORTC QLQ C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EORTC QLQ C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, D
Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.
Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (2. Datenschnitt: D VCd: 21,3 Monate, VCd: 5,3 Monate). Während D VCd bis zum Eintritt des MOD PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über 6 Zyklen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern sind für das Instrument EORTC QLQ C30 unterschiedlich (2. Datenschnitt: D VCd: 34,55 Monate, VCd: 6,24 Monate).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EORTC QLQ C30 vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt EORTC QLQ C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EORTC QLQ C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.
Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (2. Datenschnitt: D VCd: 21,3 Monate, VCd: 5,3 Monate). Während D VCd bis zum Eintritt des MOD PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über 6 Zyklen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern sind für das Instrument EORTC QLQ C30 unterschiedlich (2. Datenschnitt: D VCd: 34,55 Monate, VCd: 6,24 Monate).
In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen in der Studie ANDROMEDA als hoch anzusehen. Der Endpunkt EORTC QLQ C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen ist in der Studie ANDROMEDA mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: SF-36v2

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E
Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument SF-36v2 vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C
Der Endpunkt SF-36v2wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt SF-36v2 somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, D
Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.
Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (2. Datenschnitt: D VCd: 21,3 Monate, VCd: 5,3 Monate). Während D VCd bis zum Eintritt des MOD PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über 6 Zyklen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern sind für das Instrument EORTC QLQ C30 unterschiedlich (2. Datenschnitt: D VCd: 34,55 Monate, VCd: 6,24 Monate).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig.
Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument SF-36v2 vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt SF-36v2 wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt SF-36v2 somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.
Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (2. Datenschnitt: D VCd: 21,3 Monate, VCd: 5,3 Monate). Während D VCd bis zum Eintritt des MOD PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über 6 Zyklen. Die medianen Nachbeobachtungsdauern sind für das Instrument EORTC QLQ C30 unterschiedlich (2. Datenschnitt: D VCd: 34,55 Monate, VCd: 6,24 Monate).
In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SF-36v2 in der Studie ANDROMEDA als hoch anzusehen. Der Endpunkt SF-36v2 ist in der Studie ANDROMEDA mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E
Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE. Diese werden anschließend nach MedDRA kodiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C
Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Safety-Population beträgt für die Studie ANDROMEDA für den D VCd-Arm 1,03 % ((195-193)/195), für den VCd-Arm 2,59 % ((193-188)/193). Diese Abweichungen liegen weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein** **Gesamt UE**

☒ **ja** ☐ **nein** **Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)**

☐ **ja** ☒ **nein** **Schwerwiegende UE**

☒ **ja** ☐ **nein** **UE, die zum Therapieabbruch führen**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, D
Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.
Ungeachtet dessen ist das Verzerrungspotenzial für die verschiedenen Endpunkte der unerwünschten Ereignisse verschieden. Dieses ist zum einen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung des Endpunktes durch den Endpunkterheber geschuldet. Für Jegliche unerwünschten Ereignisse und für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE Grad ≥3) und die Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.
Zum anderen können auch eine unterschiedliche Behandlungs- oder Nachbeobachtungsdauer sowie der Anteil der Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt der medianen Zeit des Auftretens einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial des Endpunktes infolge einer informativen Zensierung haben.
Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (2. Datenschnitt: D VCd: 21,3 Monate, VCd: 5,3 Monate). Während D VCd bis zum Eintritt des MOD PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über maximal 6 Zyklen. Damit unterscheiden sich auch die medianen Beobachtungsdauern für die beiden Studienarme.
Jegliche unerwünschten Ereignisse weisen zum 2. Datenschnitt nahezu alle Studienteilnehmer auf (D VCd-Arm: 98,4 %, VCd-Arm: 98,4 %). Zudem liegt die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten Jeglicher unerwünschten Ereignisse mit 0,10 Monaten im D VCd-Arm bzw. mit 0,18 Monaten im VCd-Arm unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauern für die unerwünschten Ereignisse (2. Datenschnitt: D VCd: 22,21 Monate, VCd: 6,28 Monate). Damit kann eine potenziell informative Zensierung für den Endpunkt Jegliche unerwünschte Ereignisse als unwahrscheinlich angesehen werden.
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥3) weisen zum 2. Datenschnitt im D VCd-Arm 65,3 % und im VCd-Arm 60,6 % der Studienteilnehmer auf. Jedoch ist die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten Schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE Grad ≥3) mit 3,61 Monaten (D VCd-Arm) bzw. 3,48 Monaten (VCd-Arm) unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauern (2. Datenschnitt: D VCd: 22,21 Monate, VCd: 6,28 Monate), sodass eine potenziell informative Zensierung für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥3) als unwahrscheinlich angesehen werden kann.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse treten in beiden Armen zum 2. Datenschnitt seltener auf (D VCd-Arm: 47,2 %, VCd-Arm: 36,2 %) und die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten Schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ist noch nicht erreicht, sodass eine potenziell informative Zensierung für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig**	☒ **hoch**	**Gesamt UE**
☒ **niedrig**	☐ **hoch**	**Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)**
☐ **niedrig**	☒ **hoch**	**Schwerwiegende UE**
☐ **niedrig**	☒ **hoch**	**UE, die zum Therapieabbruch führen**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ANDROMEDA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten

Ereignisse gemäß NCI CTCAE. Diese werden anschließend nach MedDRA kodiert. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Safety-Population beträgt für die Studie ANDROMEDA für den D VCd-Arm 1,03 % ((195-193)/195), für den VCd-Arm 2,59 % ((193-188)/193). Diese Abweichungen liegen weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Ungeachtet dessen ist das Verzerrungspotenzial für die verschiedenen Endpunkte der unerwünschten Ereignisse verschieden. Dieses ist zum einen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung des Endpunktes durch den Endpunkterheber geschuldet. Für Jegliche unerwünschten Ereignisse und für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE Grad ≥3) und die Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.

Zum anderen können auch eine unterschiedliche Behandlungs- oder Nachbeobachtungsdauer sowie der Anteil der Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt der medianen Zeit des Auftretens einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial des Endpunktes infolge einer informativen Zensierung haben.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen infolge der verschiedenen Therapieregime (2. Datenschnitt: D VCd: 21,3 Monate, VCd: 5,3 Monate). Während D VCd bis zum Eintritt des MOD PFS verabreicht wird, erstreckt sich die Therapie mit VCd über maximal 6 Zyklen. Damit unterscheiden sich auch die medianen Beobachtungsdauern für die beiden Studienarme.

Jegliche unerwünschten Ereignisse weisen zum 2. Datenschnitt nahezu alle Studienteilnehmer auf (D VCd-Arm: 98,4 %, VCd-Arm: 98,4 %). Zudem liegt die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten Jeglicher unerwünschten Ereignisse mit 0,10 Monaten im D VCd-Arm bzw. mit 0,18 Monaten im VCd-Arm unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauern für die unerwünschten Ereignisse (2. Datenschnitt: D VCd: 22,21 Monate, VCd: 6,28 Monate). Damit kann eine potenziell informative Zensierung für den Endpunkt Jegliche unerwünschte Ereignisse als unwahrscheinlich angesehen werden.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥3) weisen zum 2. Datenschnitt im D VCd-Arm 65,3 % und im VCd-Arm 60,6 % der Studienteilnehmer auf. Jedoch ist die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten Schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE Grad ≥3) mit 3,61 Monaten (D VCd-Arm) bzw. 3,48 Monaten (VCd-Arm) unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauern (2. Datenschnitt: D VCd: 22,21 Monate, VCd: 6,28 Monate), sodass eine potenziell informative Zensierung für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥3) als unwahrscheinlich angesehen werden kann.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse treten in beiden Armen zum 2. Datenschnitt seltener auf (D VCd-Arm: 47,2 %, VCd-Arm: 36,2 %) und die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten Schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ist noch nicht erreicht, sodass eine potenziell informative Zensierung für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nicht ausgeschlossen werden kann.

In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die Studie ANDROMEDA für die Endpunkte Jegliche unerwünschten Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen ein hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit, für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥3) ein niedriges Verzerrungspotenzial und eine hohe Ergebnissicherheit.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen 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: Spezifizierung der nicht über SOC, SMQ, HLT oder PT definierten *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse*

In der Studie ANDROMEDA werden zahlreiche *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* berichtet. Diese sind entweder als gesamte SOC, als SMQ, als HLT oder als einzelnes PT definiert. Im Studienbericht der Studie ANDROMEDA ist dokumentiert, dass für *UE von besonderem Interesse – Infektionen durch opportunistische Erreger* eine präspezifizierte Aggregation von PT erfolgt. Diese einzelnen aggregierten PT sind im Folgenden aufgelistet.

Acinetobacter-Infektion
Akanthamoebeninfektion
Akute pulmonale Histoplasmose
Alcaligines-Infektion
Allergische bronchopulmonale Aspergillose
Allescheriose
Amerikanische Trypanosomiasis
Anale Candidose
Arthritis durch Pilze
Arthritis durch Salmonellen
Aspergillom
Aspergillose des Mundes
Aspergillusinfektion
Aspergillus-Sinusitis
Atypische mykobakterielle Infektion
Atypische mykobakterielle Lymphadenitis
Atypische Mykobakteriumperikarditis
Augeninfektion durch Toxoplasmose
Bakteriaemie mit Acinetobacter
Balamuthia-Infektion
Bazilläre Angiomatose
BK Virus-Infektion
Blastomykose
Borderline-Lepra
Botryomykose
Bronchitis durch Pilz
Bronchopulmonale Aspergillose
Candida der Leber
Candida-Infektion
Candida-Retinitis
Candidasepsis
Candidose der Harnblase
Candidose der Milz
Candidose der Nase
Candidose des Ösophagus
Candidose des Peritoneums

Chorioretinitis durch Zytomegalievirus
Chronische pulmonale Histoplasmose
Coccidioides-Enzephalitis
Cronobacter-Bakterämie
Cytomegalovirus hepatitis
Disseminierte Herpes zoster-Infektion
Disseminierte Kryptokokkose
Disseminierte Zytomegalievirusinfektion
Disseminierter kutaner Herpes zoster
Duodenitis durch Zytomegalievirus
Durch Pilz verursachter Abszess des Zentralnervensystems
Eczema herpeticum
Endokarditis durch Histoplasmen
Endokarditis durch Pilz
Endophthalmitis durch Candida
Enteritis durch Zytomegalievirus
Enterokokken-Meningitis
Enterokolitis durch Pilze
Enterokolitis durch Zytomegalievirus
Enzephalitis durch Parasiten
Enzephalitis durch Pilzinfektion
Enzephalitis durch Zytomegalievirus
Epididymitis blastomyces
Flavobacterium-Infektion
Fortschreitende Vaccinia
Fungämie durch Kryptokokken
Fusarium-Infektion
Gastritis durch Pilzbefall
Gastritis durch Zytomegalievirus
Gastritis Herpes
Gastroenteritis durch Cryptosporidien
Gastroenteritis durch Kryptokokken
Gastroenteritis durch Zytomegalie-Virus
Gastrointestinale Candidose
Gastrointestinale Cytomegalovirus-Infektion
Harnwegsinfekt durch Pilze
Harnwegsinfektion durch Zytomegalie-Virus
Hautinfektion durch Kryptokokken
Hepatitis bei Toxoplasmose
Hepatosplenocandidose
Herpes des Auges
Herpes simplex Otitis externa
Herpes simplex-Enzephalitis
Herpes simplex-Hepatitis

Herpes zoster
Herpes zoster im Genitalbereich
Herpes zoster Meningoradiculitis
Herpes zoster oticus
Herpes zoster-Infektion neurologisch
Herpes zoster-Meningitis
Herpes zoster-Meningoenzephalitis
Herpes zoster-Meningomyelitis
Herpes zoster-Pharyngitis
Herpes-Meningoenzephalitis
Herpes-Oesophagitis
Herpes-Pharyngitis
Histoplasmose
Histoplasmose der Haut
Histoplasmose disseminiert
Infektion durch Bukholderia cepacia-Complex
Infektion durch Leptotrichien
Infektion durch Methylobakterien
Infektion durch Mycobacterium chelonae
Infektion durch opportunistische Erreger
Infektion durch Pantoea agglomerans
Infektion durch Parapox-Virus
Infektion durch Parechovirus
Infektion durch Rhodococcus
Infektion durch Scedosporium
Infektion mit Alternaria
Infektion mit Geotrichum
Infektion mit humanem Herpesvirus 7
Infektion mit humanem Herpesvirus 8
Infektion mit Mycobacterium abscessus
Infektion mit Mycobacterium ulcerans
Infektion mit Raoultella ornithinolytica
Infektion mit säureresistenten Bakterien
Infektion mit Sphingomonas paucimobilis
Infektion mit Stomatokokken
Kaposi-Varizellen-Eruption
Kokzidioidomykose
Kokzidioidomykose
Kolitis durch Zytomegalievirus
Kolitis Herpes
Kryptokokkose
Kryptosporidiose-Infektion
Kutane Coccidioidomykose
Labyrinthitis durch Pilz

Laktobacillus-Infektion
Leberinfektion durch Pilze
Leishmaniasis
Lepra
Lepra indeterminata
Lepra lepromatosa
Lepra-Reaktion Typ 1
Lepra-Reaktion Typ 2
Leuconostoc-Infektion
Listerienenzephalitis
Listeriose
Lungentuberkulose
Lymphangitis durch Pilz
Lymphgranulom venerisch
Mastitis durch Pilze
Meningitis candida
Meningitis durch Coccidioides
Meningitis durch Cronobacter
Meningitis durch Herpes
Meningitis durch Histoplasmen
Meningitis durch Kryptokokken
Meningitis durch Listeria
Meningitis durch Pilz
Meningitis durch Salmonellen
Meningitis durch Toxoplasmen
Mikrokokkeninfektion
Mikrosporidiose
Miliare Pneumonie
Moniliasis der Atemwege
Morganella-Infektion
Mukokutanes Ulkus durch Cytomegalovirus
Mukormykose
Mutmaßliches okuläres Histoplasmose-Syndrom
Mycobacterium avium complex-Immunrekonstitutionskrankheit
Mycobacterium avium complex-Infektion
Mycobacterium fortuitum Infektion
Mycobacterium kansasii Infektion
Mycobacterium marinum Infektion
Myelomeningoradikulitis durch Zytomegalie-Virus
Mykotische Myokarditis
Mykotisches Hornhautulkus
Mykotoxikose
Myokarditis durch Toxoplasmose
Myokarditis durch Zytomegalievirus

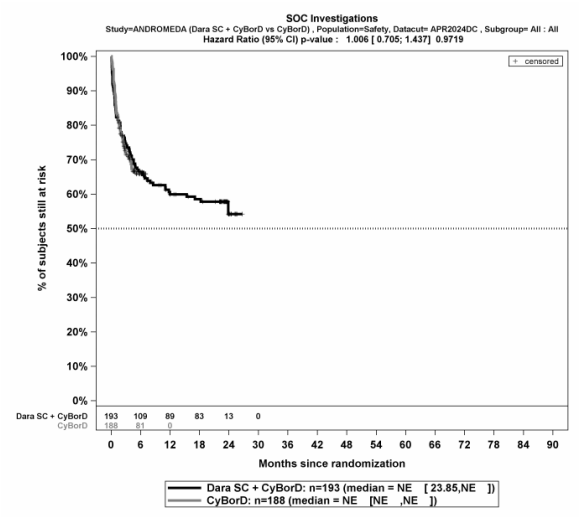
Nekrotisierende Enterokolitis durch Cronobacter
Nekrotisierende Fasziitis durch Pilze
Nekrotisierende Herpesretinopathie
Nekrotisierende Retinopathie durch Herpes zoster
Neurokryptokokkose
Nokardiose
Ophthalmischer Herpes zoster
Orale Candidose
Orale Pilzinfektion
Oropharyngeale Aspergillose
Ösophagitis durch Zytomegalievirus
Osteomyelitis blastomyces
Osteomyelitis durch Candida
Osteomyelitis durch Pilz
Osteomyelitis salmonella
Pankreatitis durch Pilzinfektion
Pankreatitis durch Zytomegalievirus
Paracoccidioides-Infektion
Penicillium-Infektion
Perikarditis durch Histoplasmen
Perikarditis durch Pilze
Perikarditis durch Zytomegalie-Virus
Pilzabszess
Pilzinfektion der Atemwege
Pilzinfektion der Milz
Pilzinfektion der oberen Atemwege
Pilzinfektion der unteren Atemwege
Pilzinfektion des Anus
Pilzinfektion des Mund-Rachenraumes
Pilzinfektion des Peritoneums
Pilzinfektion des Urogenitaltraktes
Pneumocystis jirovecii-Infektion
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie
Pneumonie durch atypische Mykobakterien
Pneumonie durch Blastomyces
Pneumonie durch Candida
Pneumonie durch Herpes viral
Pneumonie durch Kryptokokken
Pneumonie durch Pilze
Pneumonie durch Salmonellen
Pneumonie durch Toxoplasmen
Pneumonie durch Zytomegalievirus
Polyomavirus-assoziierte Nephropathie
Postherpetische Neuralgie

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
Proktitis durch Candida
Pseudallescheria-Infektion
Pulmonale Mykose
Pyelonephritis durch Pilze
Reaktivierung einer Hepatitis B
Retinitis durch einen Pilz
Retinitis durch Histoplasmen
Retrovirales Rebound-Syndrom
Salmonellen-Bakteriaemie
Salmonellose
Shigellen-Infektion
Sinusitis durch Pilzbefall
Sporotrichose
Sporotrichose der Haut
Strongyloidiasis
Superinfektion mit Pilzen
Systemische Bartonellose
Systemische Candidiasis
Systemmykose
Tonsillitis durch Pilz
Torulopse-Infektion
Toxoplasmose
Tracheitis durch Pilze
Trichosporoninfektion
Trichosporonose der Lunge
Tuberkuloide Lepra
Tuberkulose
Varicella zoster-Virusinfektion
Varicella-zoster-Gastritis
Varicella-zoster-Oesophagitis
Varicella-zoster-Pneumonie
Virämie durch Zytomegalie-Virus
Viszeraler Herpes simplex
Zerebrale Aspergillose
Zerebrale Pilzinfektion
Zerebrale Toxoplasmose
Zytomegalievirus Syndrom
Zytomegalievirus-Infektion

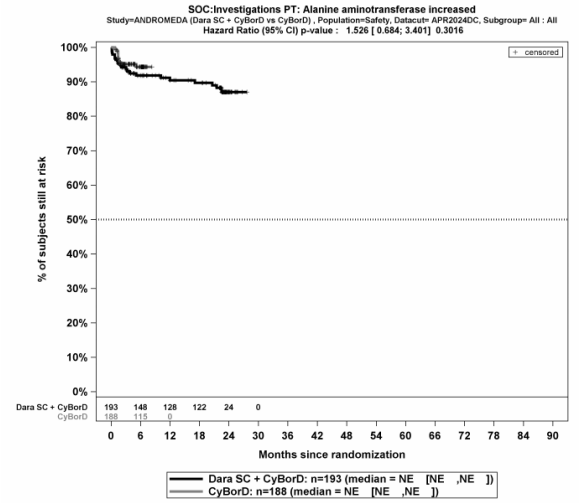
Anhang 4-H: Kaplan-Meier-Kurven zu den zeitadjustierten Analysen der nicht signifikanten SOC und PT

In diesem Anhang 4-H sind die Kaplan-Meier-Kurven aller zeitadjustierten Analysen zu den Systemorganklassen und Bevorzugten Begriffen mit nicht signifikantem Hazard Ratio (p-Wert ≥0,05) für die Studie ANDROMEDA für den 2. Datenschnitt (17.04.2024) dargestellt.

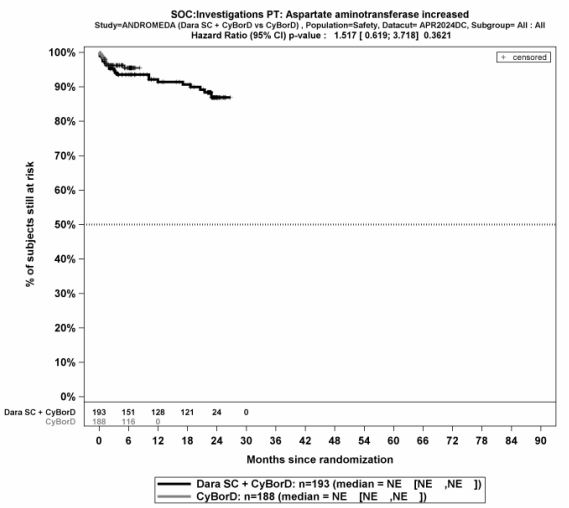
Jegliche UE



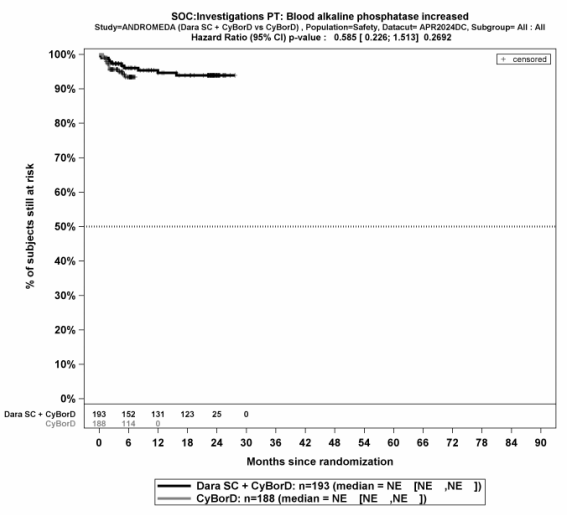
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, SOC Untersuchungen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



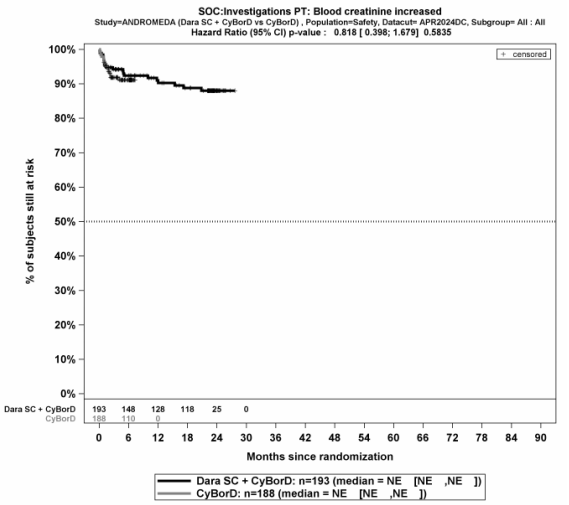
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Alaninaminotransferase erhöht, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



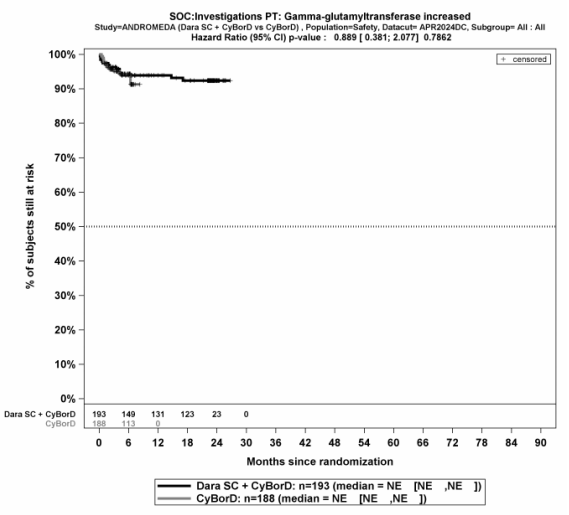
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Aspartataminotransferase erhöht, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



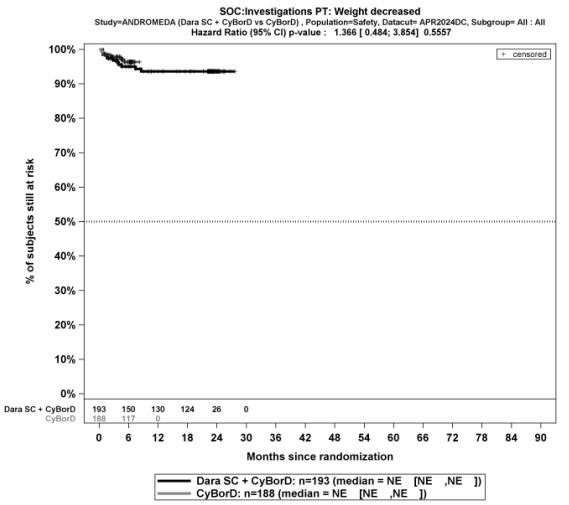
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



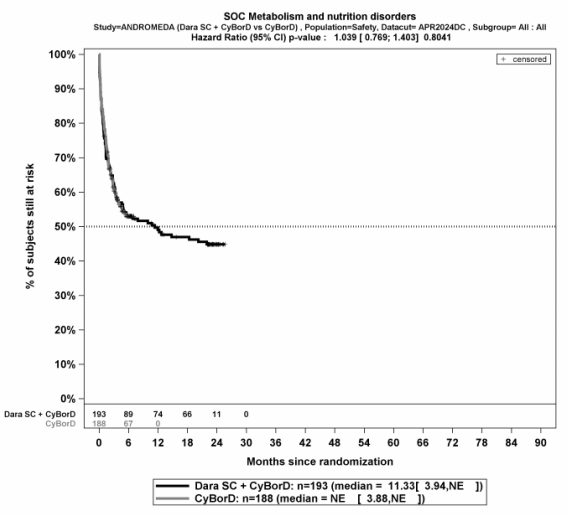
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Kreatinin im Blut erhöht, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



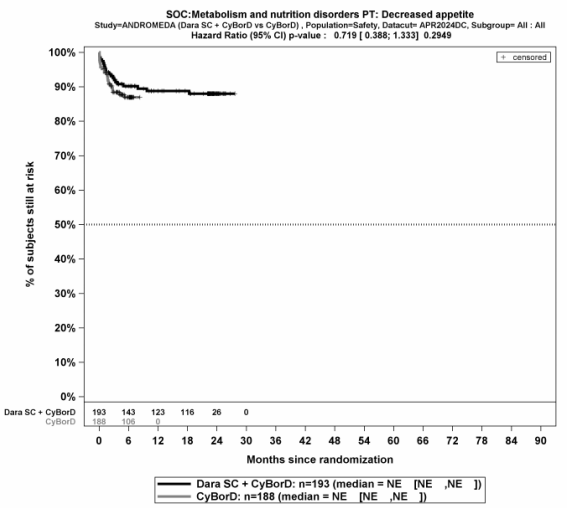
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



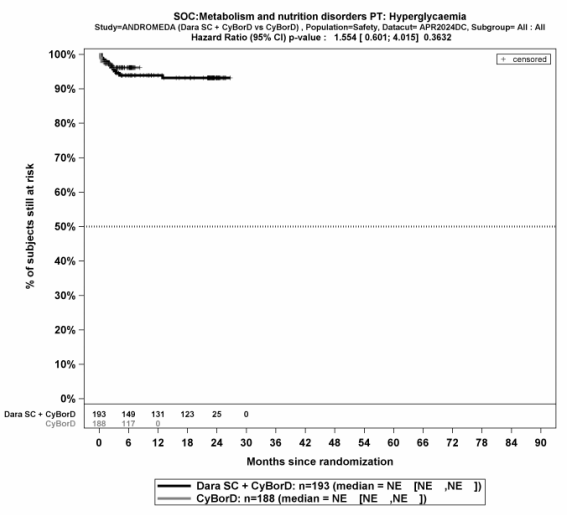
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Gewicht erniedrigt, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



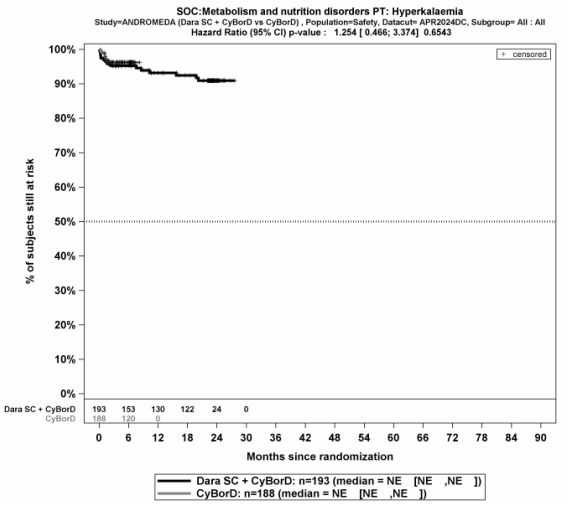
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



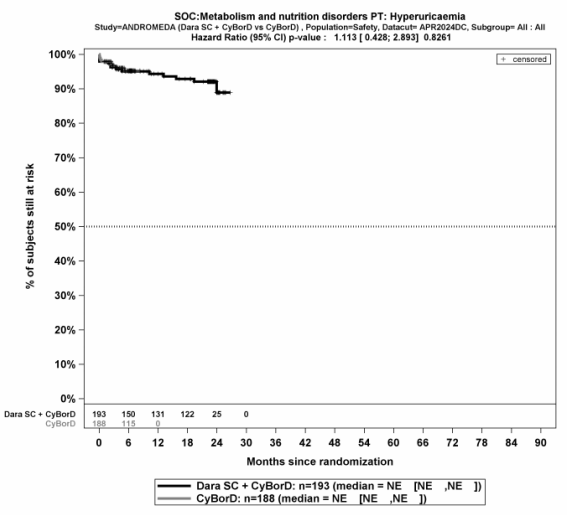
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Appetit vermindert, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



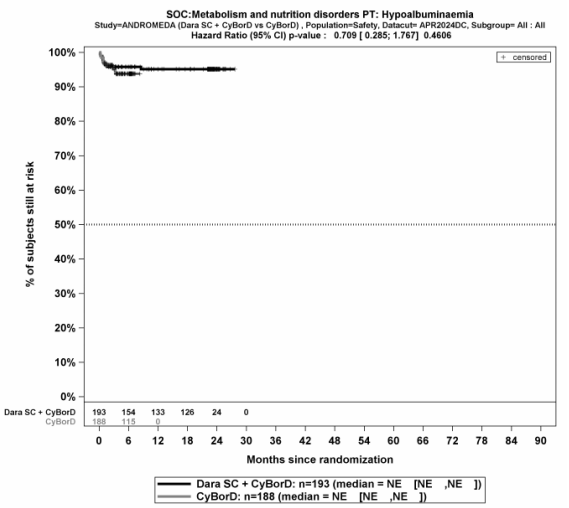
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Hyperglykämie, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



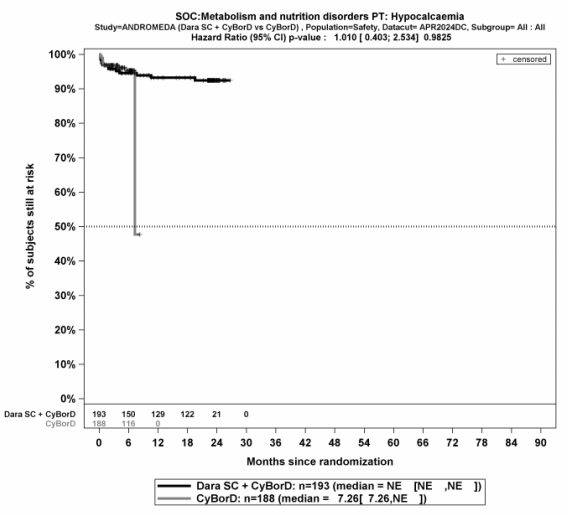
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Hyperkaliämie, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



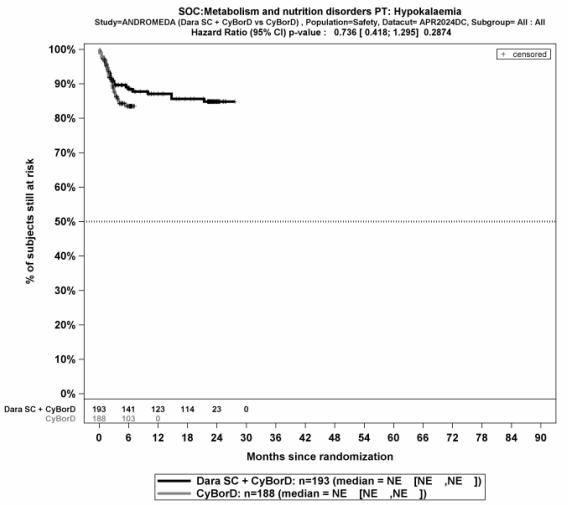
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Hyperurikämie, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



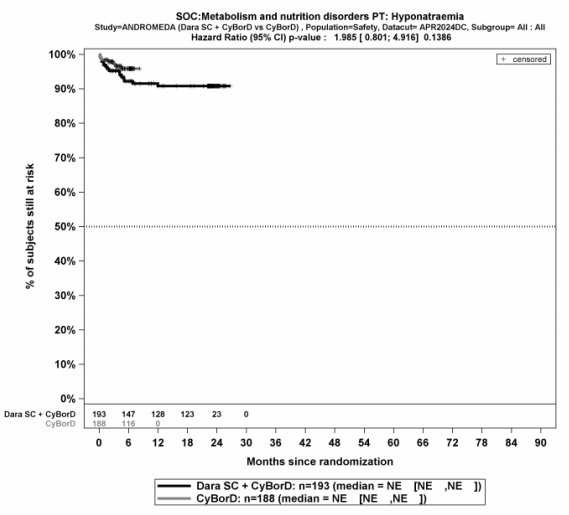
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Hypoalbuminämie, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



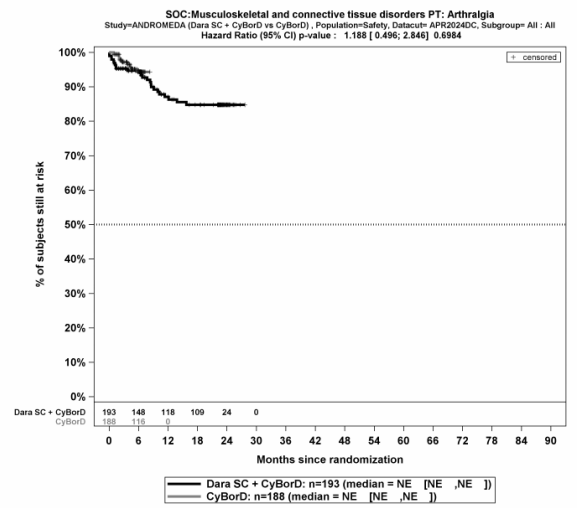
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Hypokalzämie, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



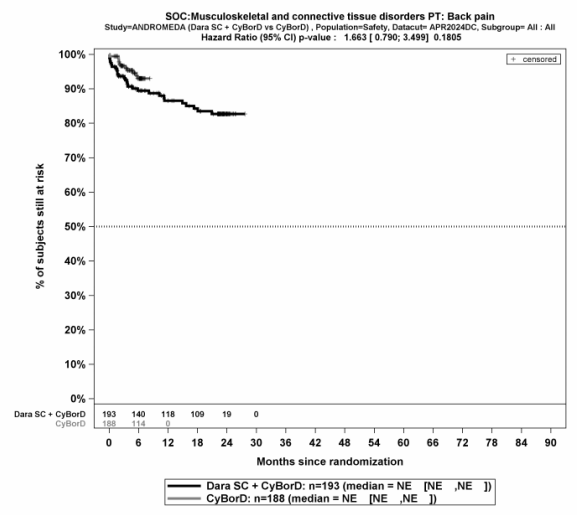
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Hypokaliämie, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



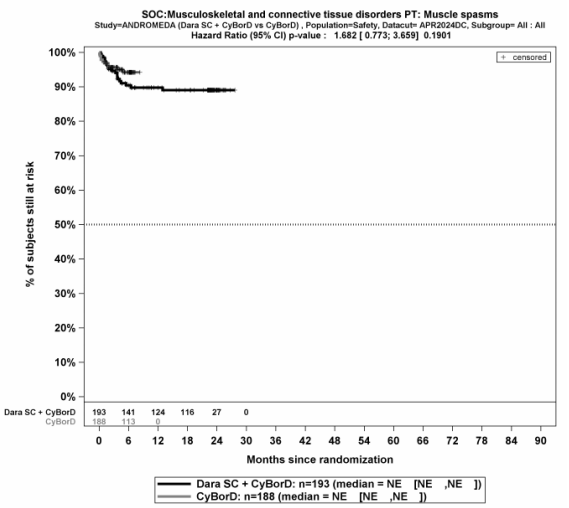
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Hyponatriämie, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



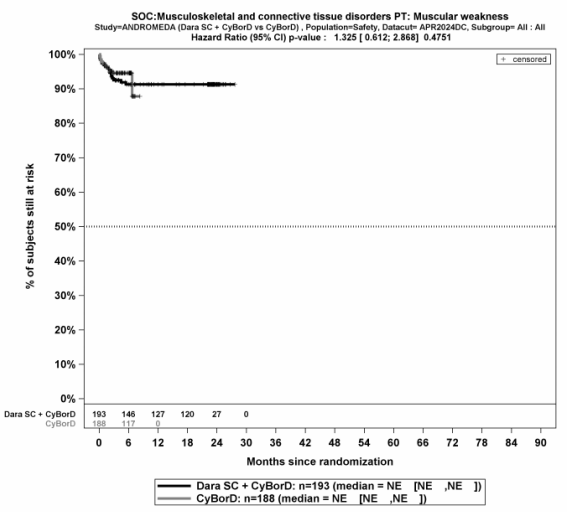
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Arthralgie, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



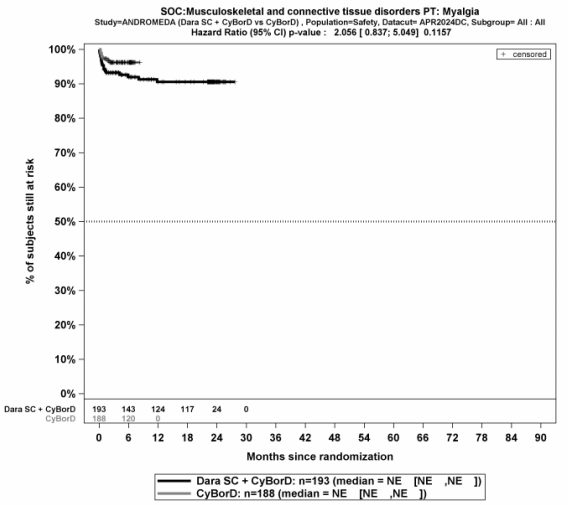
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Rückenschmerzen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



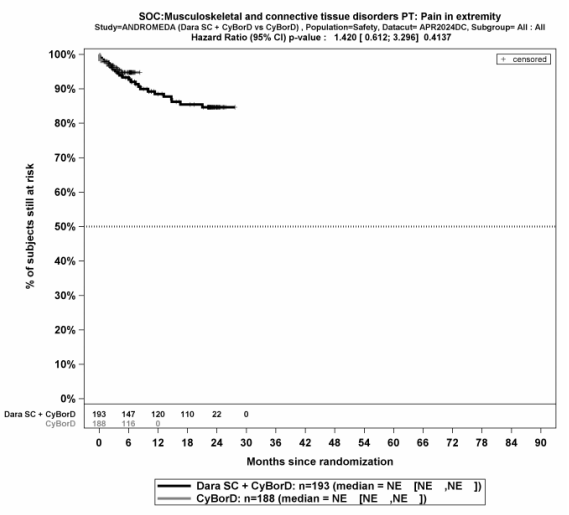
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Muskelspasmen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



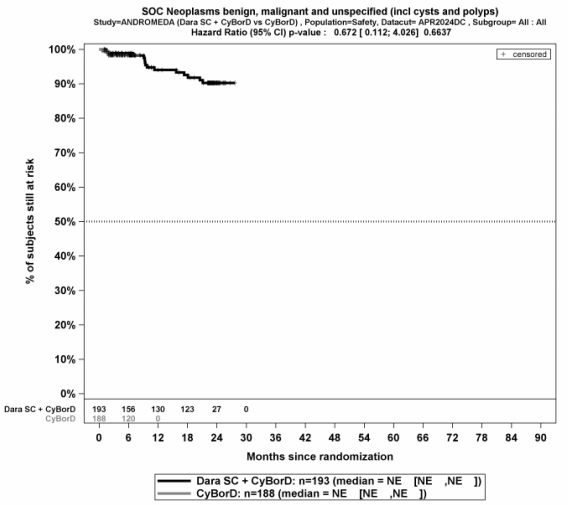
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Muskuläre Schwäche, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



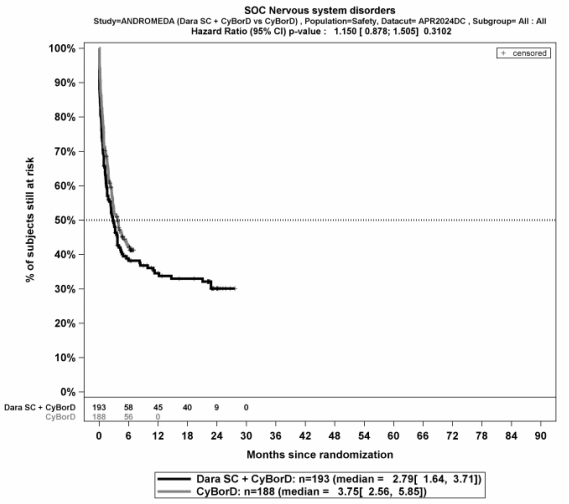
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Myalgie, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



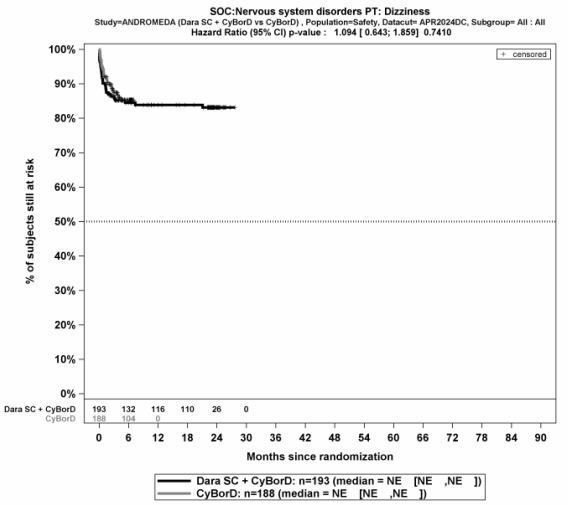
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Schmerz in einer Extremität, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



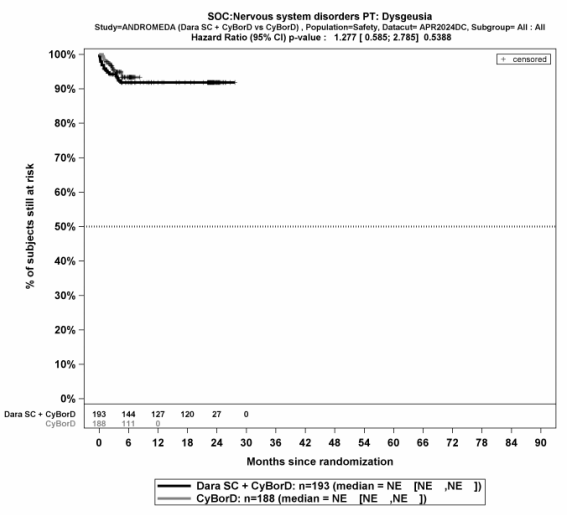
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



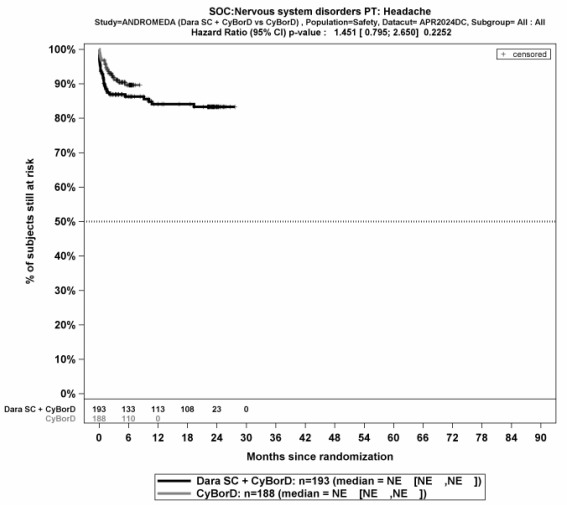
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



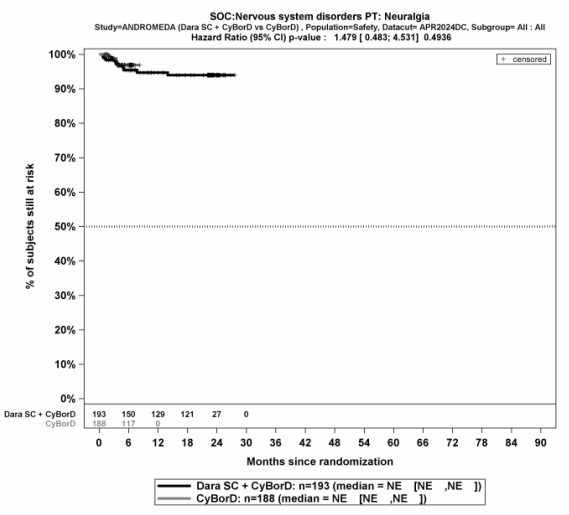
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Schwindelgefühl, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



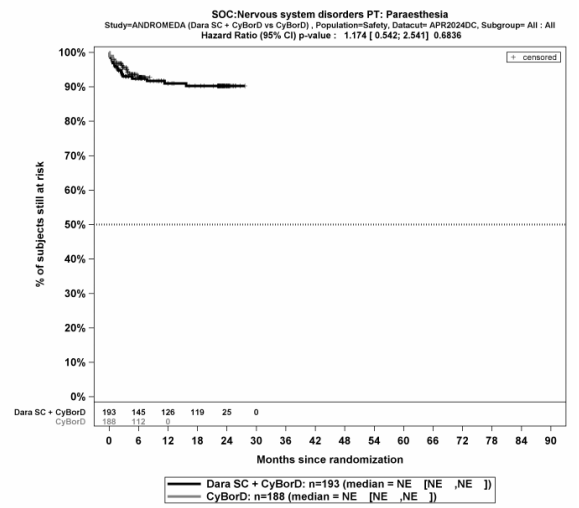
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Geschmacksstörung, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



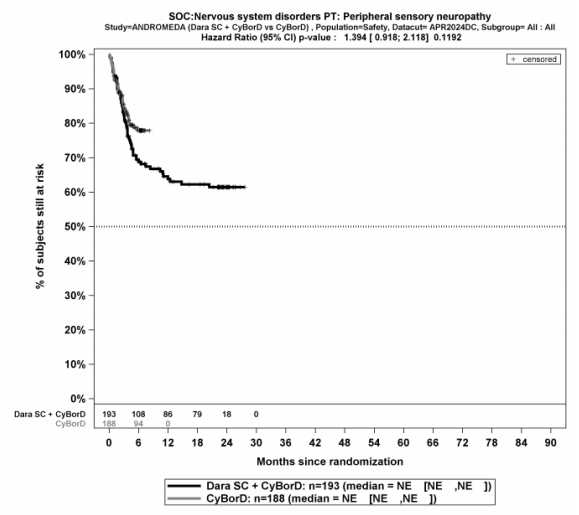
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Kopfschmerz, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



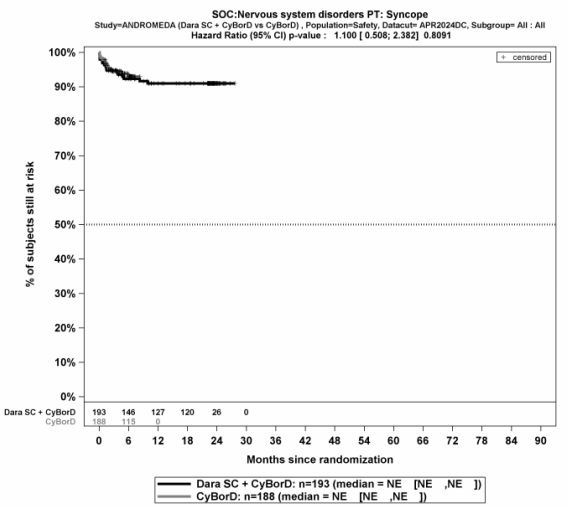
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Neuralgie, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



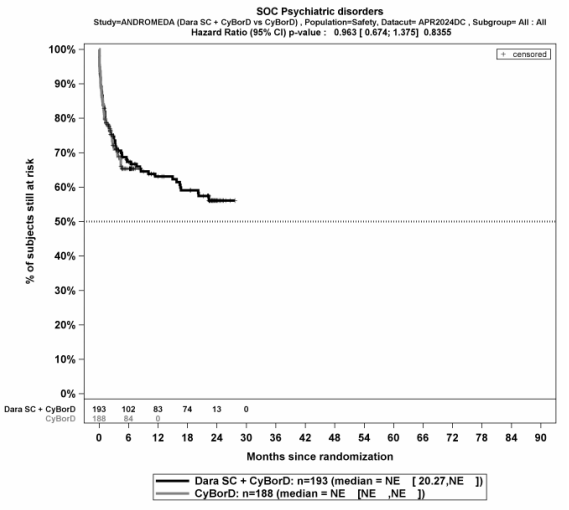
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Parästhesie, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



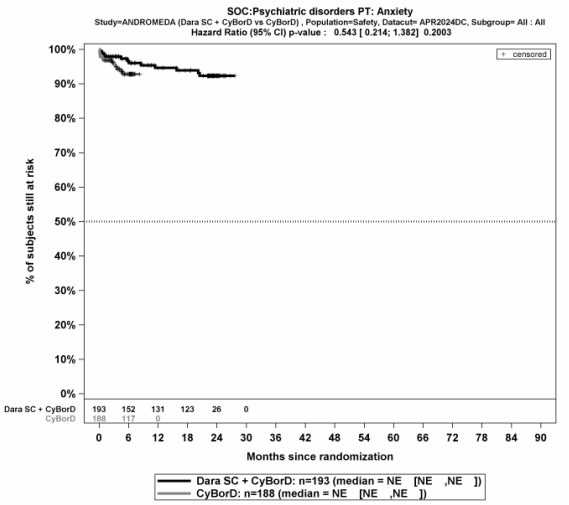
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Periphere sensorische Neuropathie, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



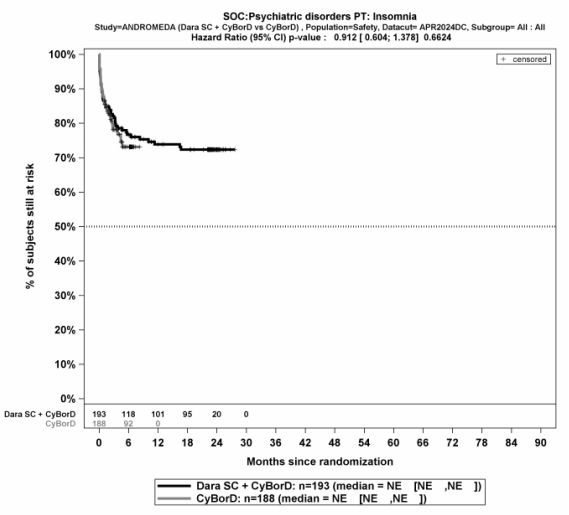
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Synkope, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



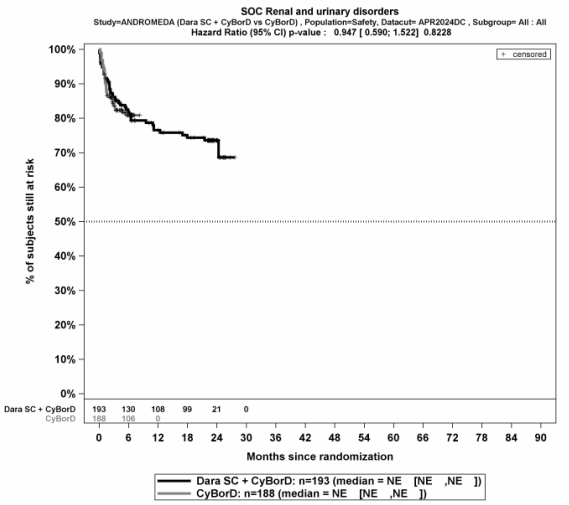
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, SOC Psychiatrische Erkrankungen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



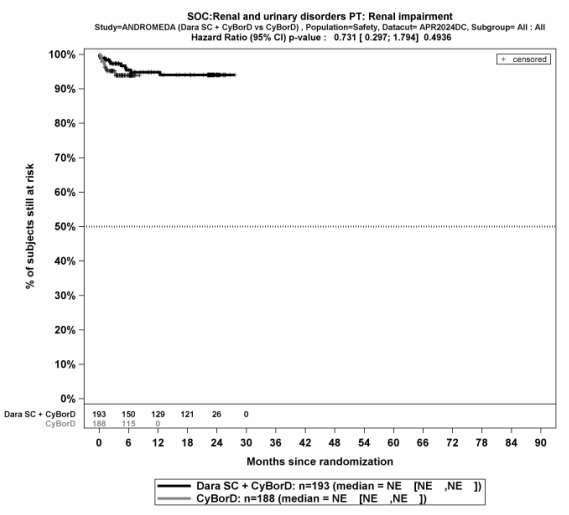
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Angst, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



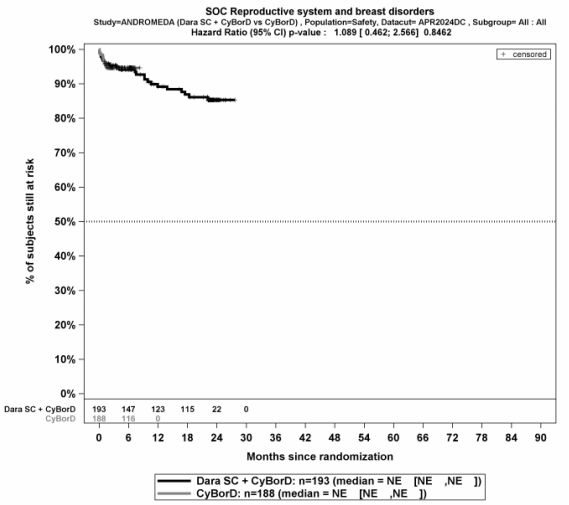
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Schlaflosigkeit, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



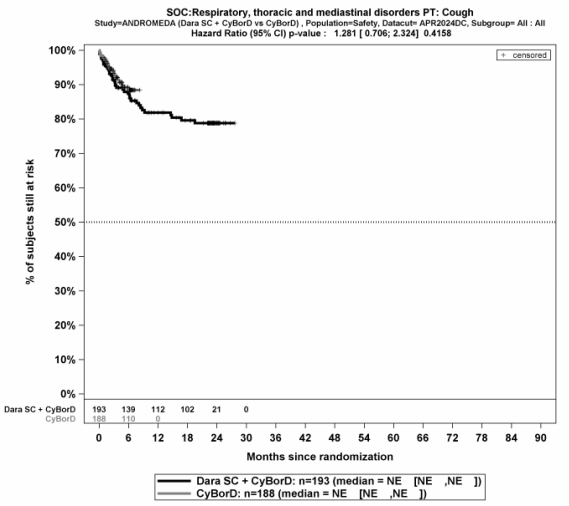
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



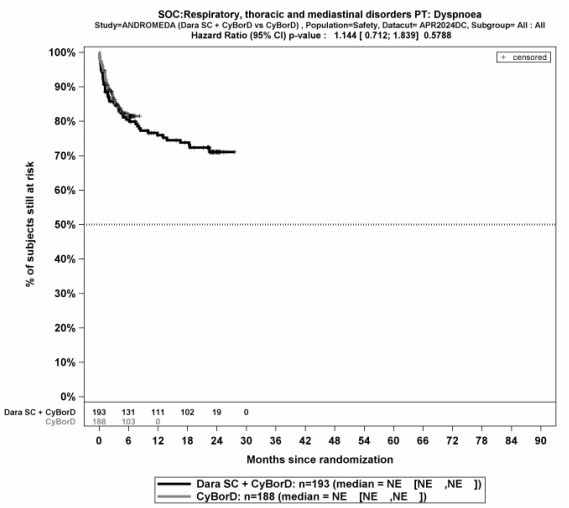
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



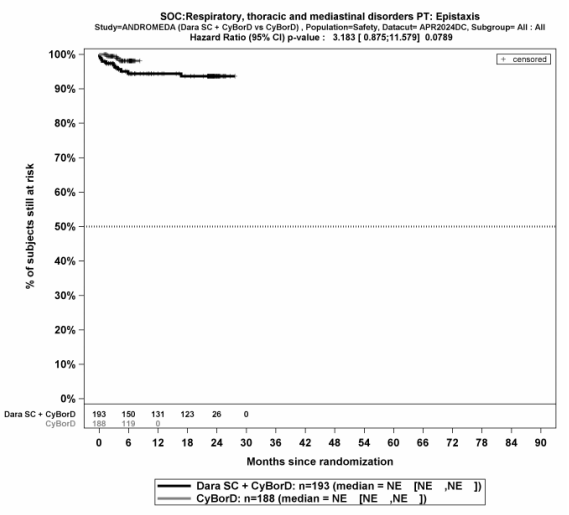
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



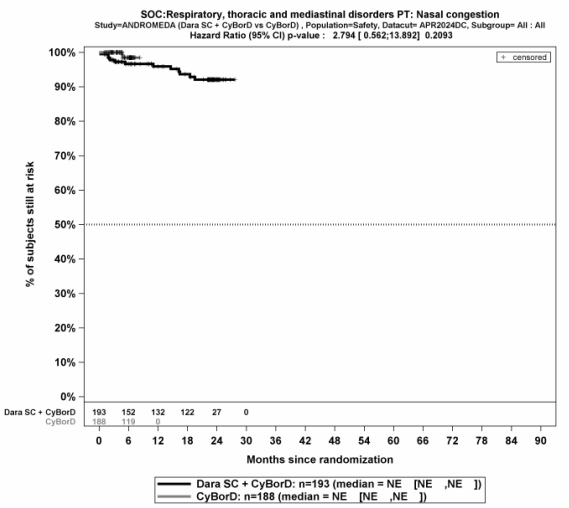
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Husten, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



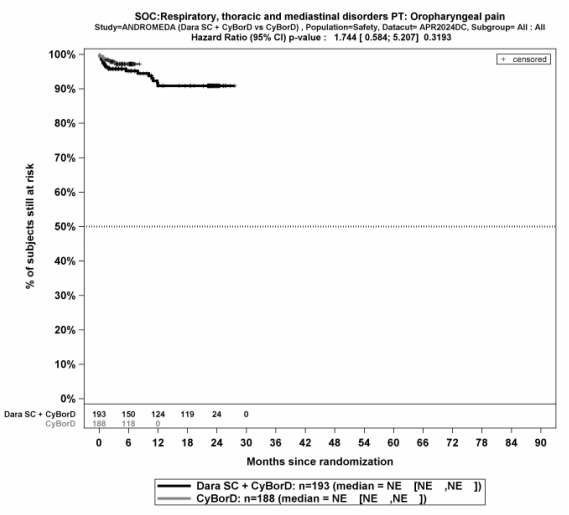
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Dyspnoe, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



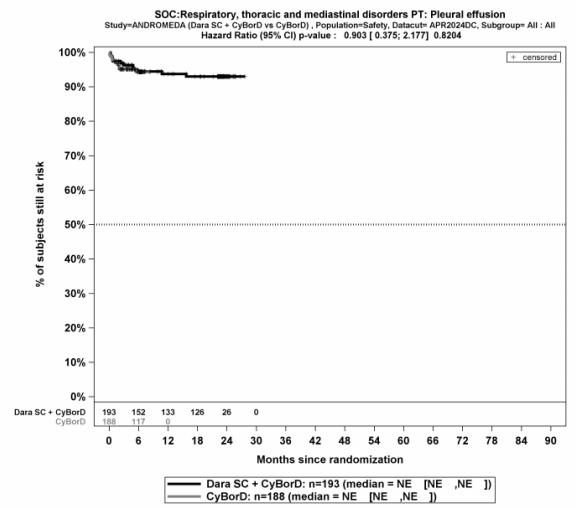
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Epistaxis, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



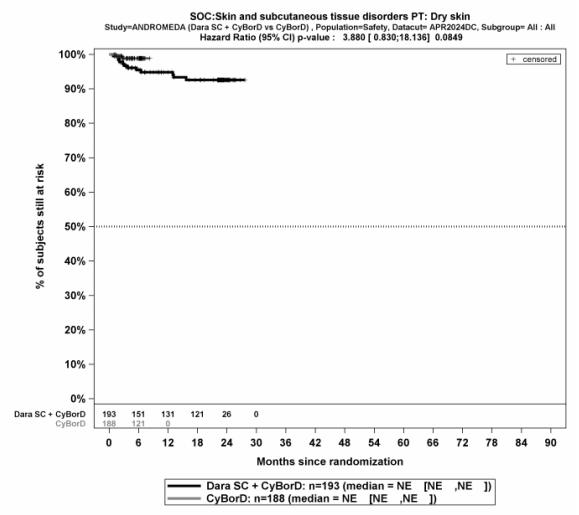
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Nasenverstopfung, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



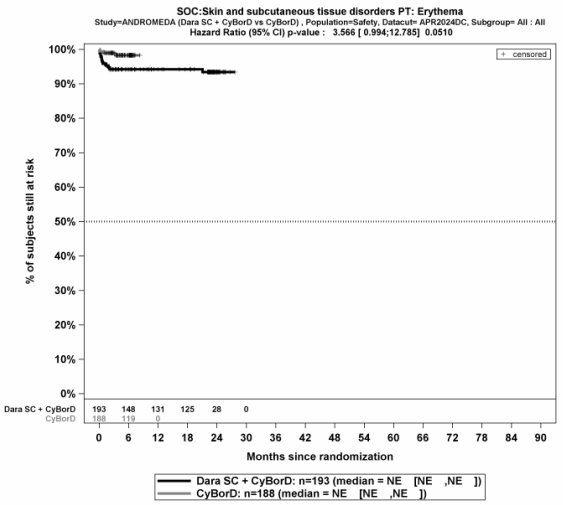
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Schmerzen im Oropharynx, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



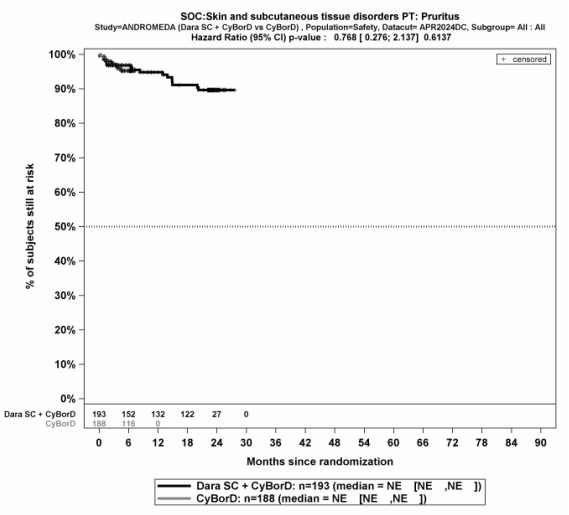
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Pleuraerguss, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



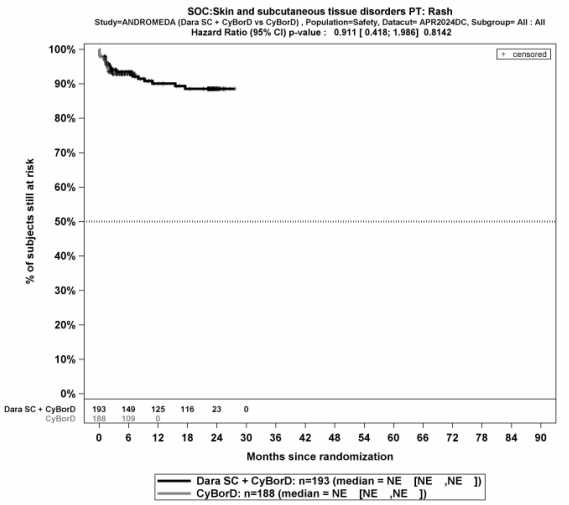
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Trockene Haut, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



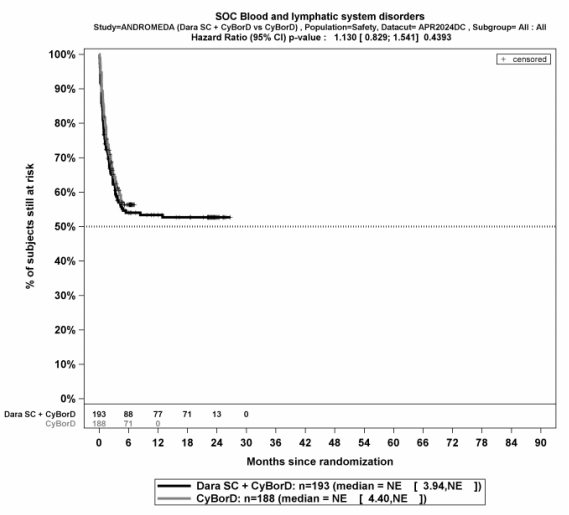
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Erythem, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



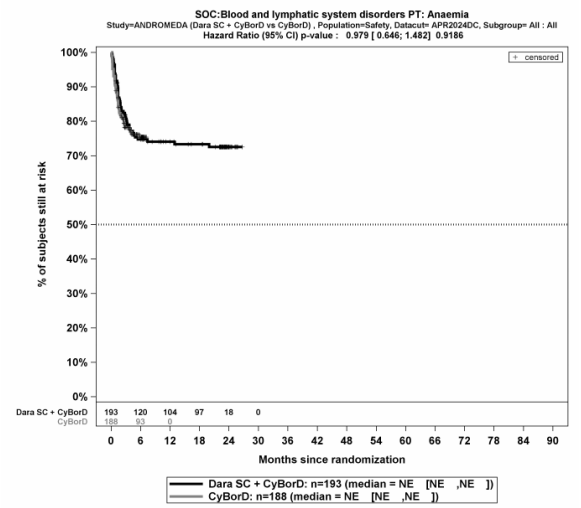
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Pruritus, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



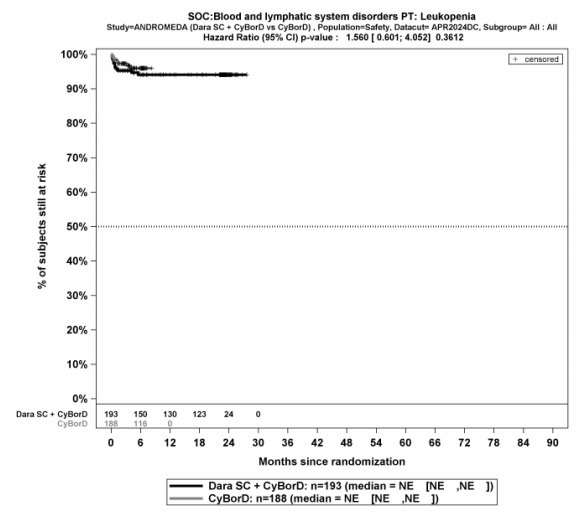
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Ausschlag, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



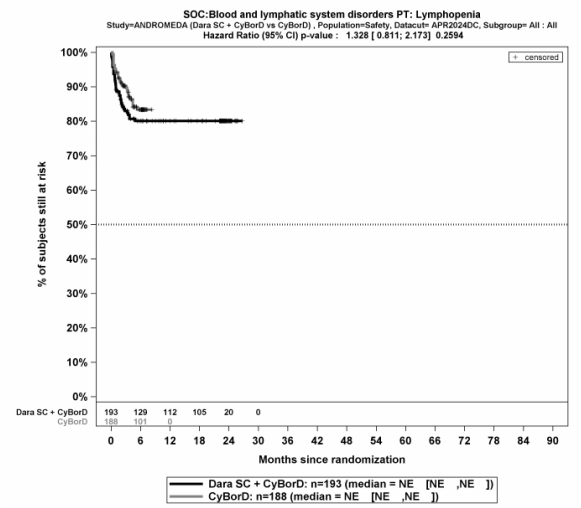
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



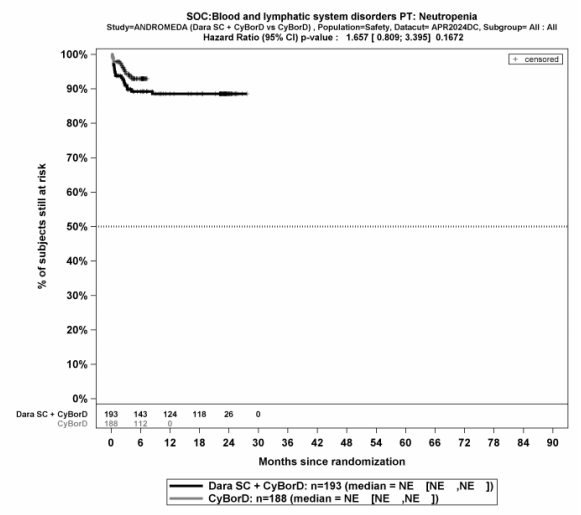
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Anämie, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



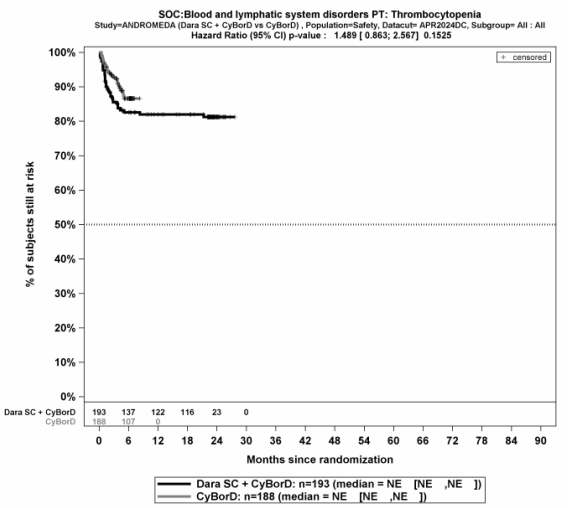
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Leukopenie, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



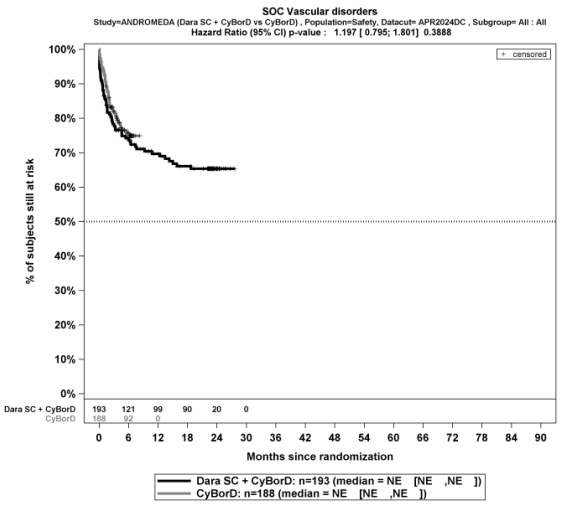
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Lymphopenie, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



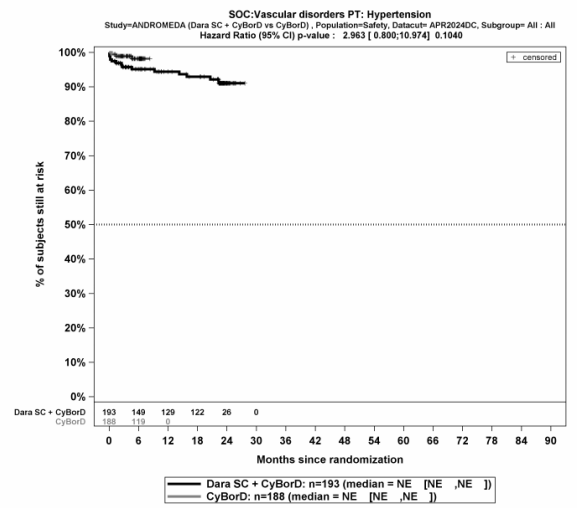
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Neutropenie, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



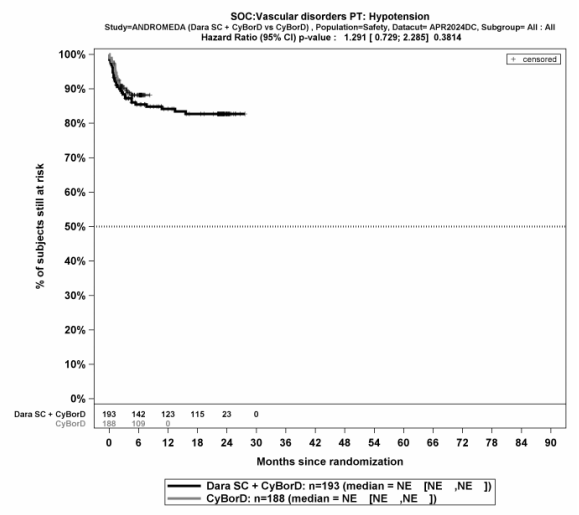
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Thrombozytopenie, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



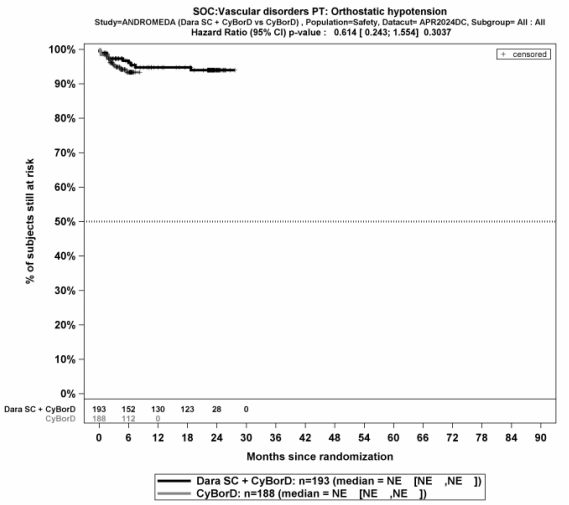
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, SOC Gefäßerkrankungen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



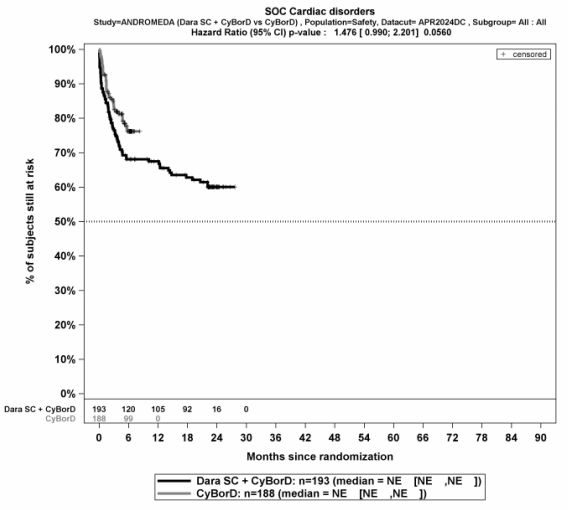
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Hypertonie, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



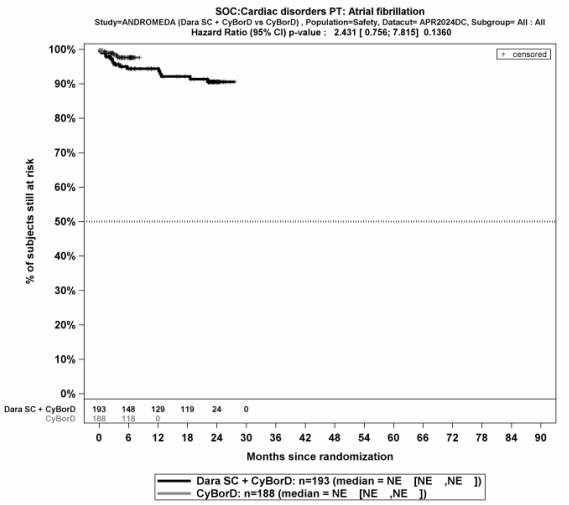
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Hypotonie, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



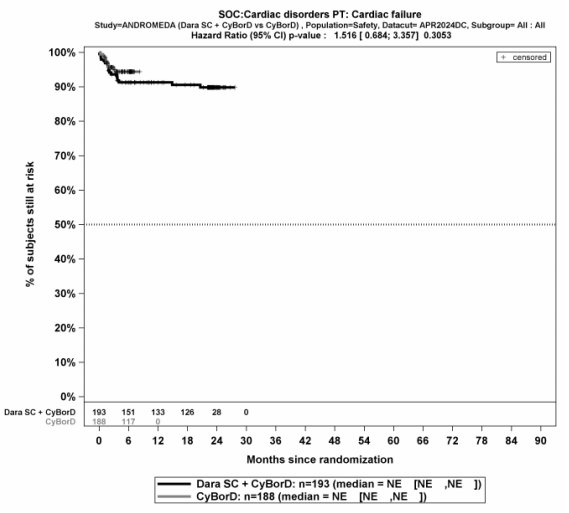
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Orthostasesyndrom, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



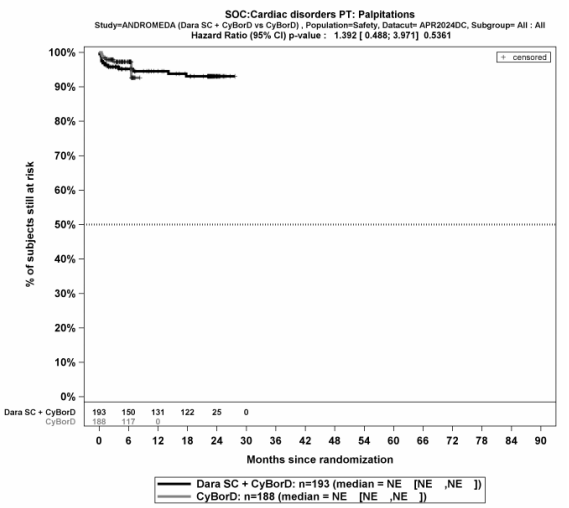
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



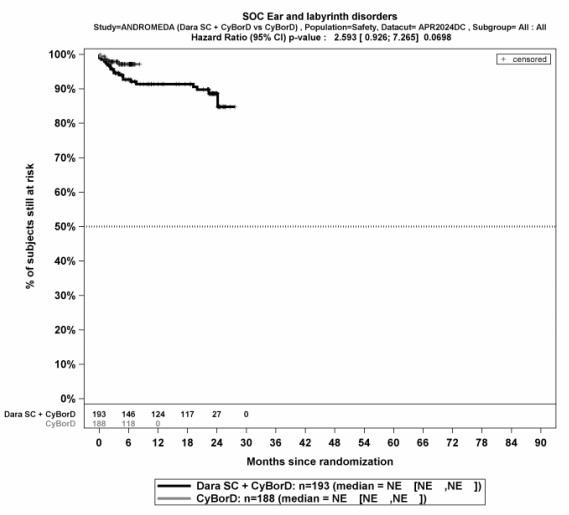
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Vorhofflimmern, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



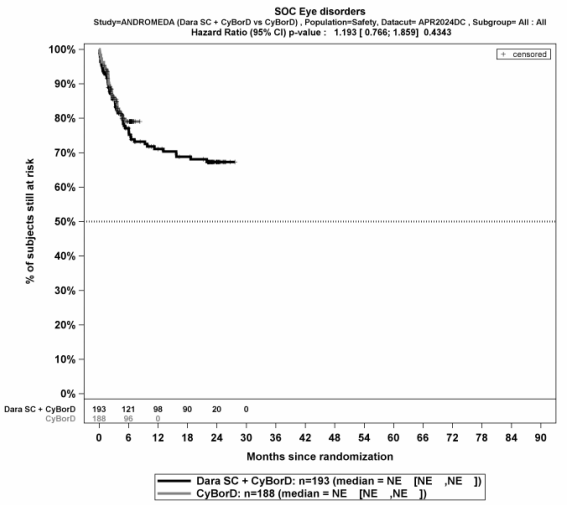
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Herzinsuffizienz, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



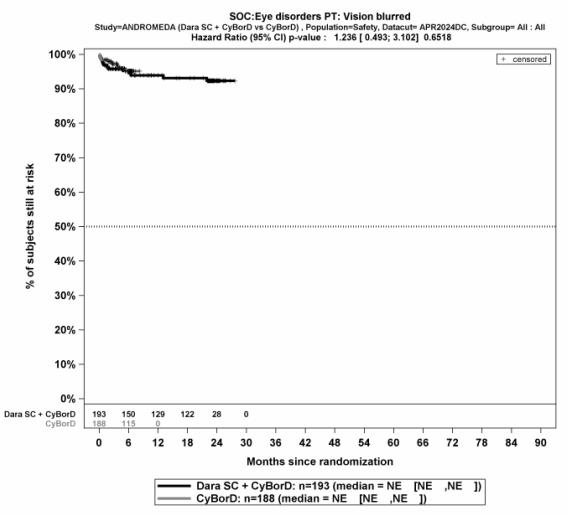
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Palpitationen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



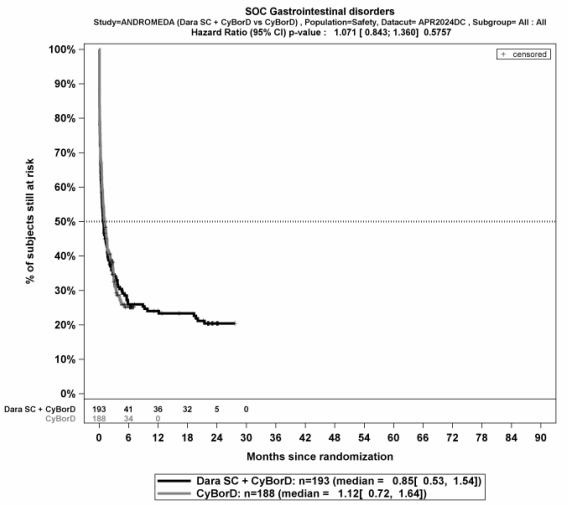
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



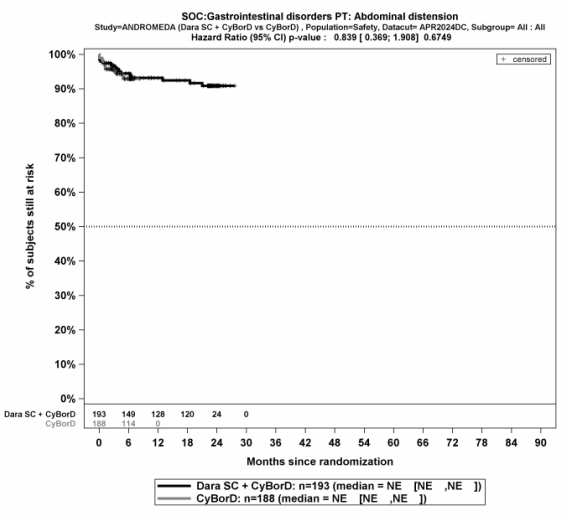
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, SOC Augenerkrankungen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



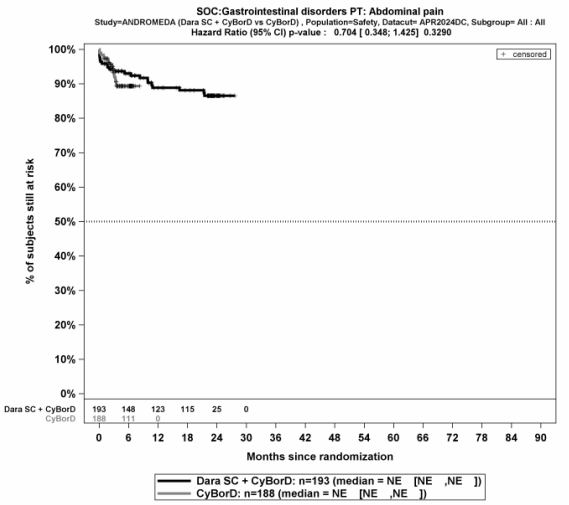
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Sehen verschwommen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



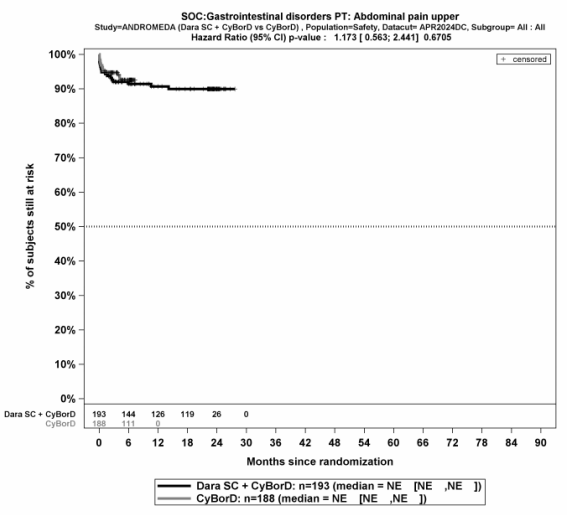
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



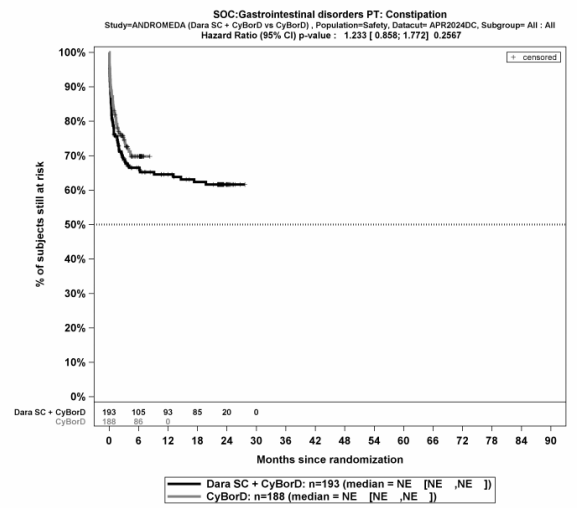
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Bauch aufgetrieben, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



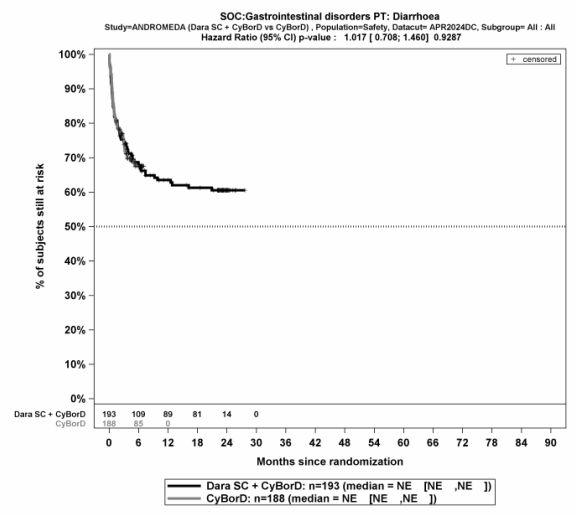
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Abdominalschmerz, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



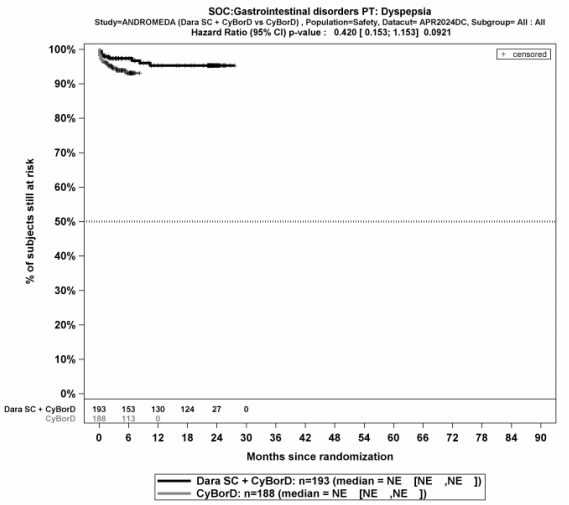
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Schmerzen Oberbauch, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



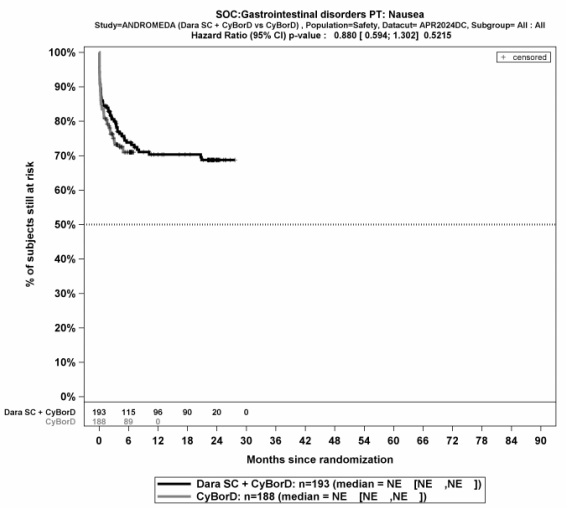
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Obstipation, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



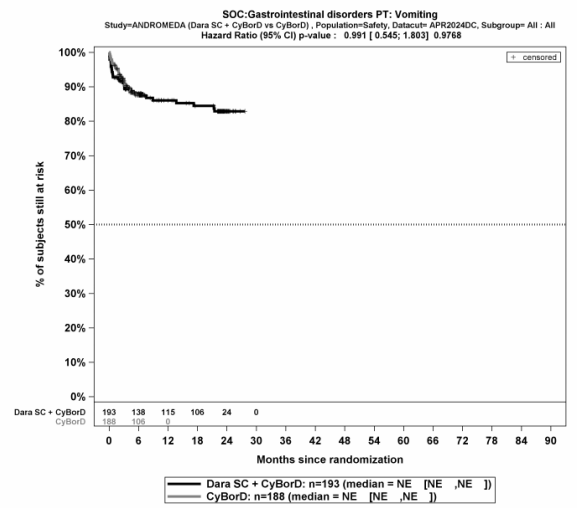
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Diarrhö, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



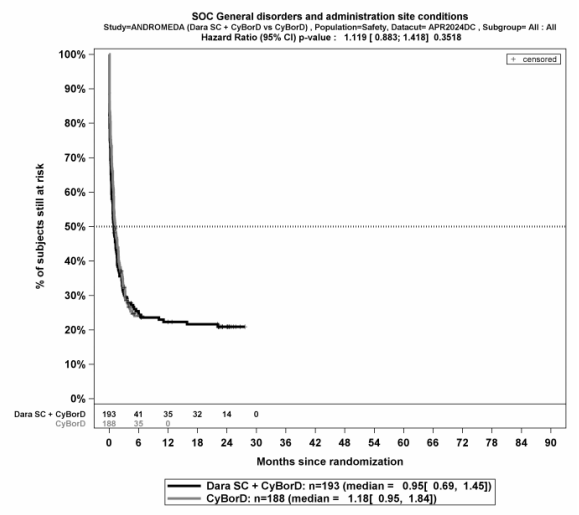
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Dyspepsie, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



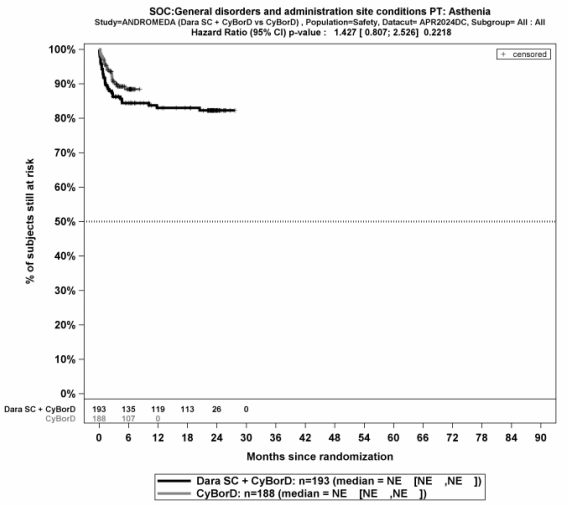
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Übelkeit, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



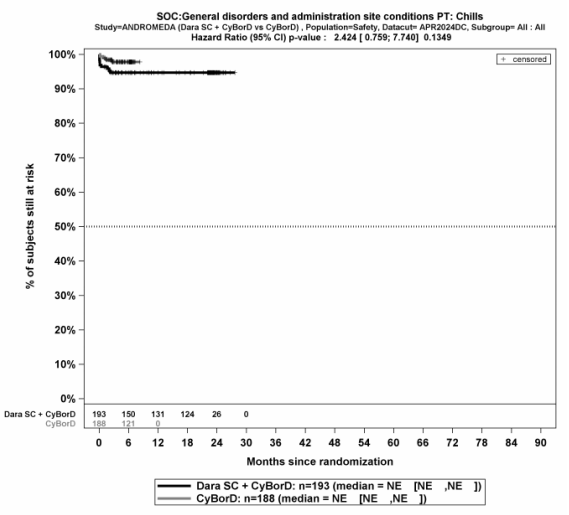
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Erbrechen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



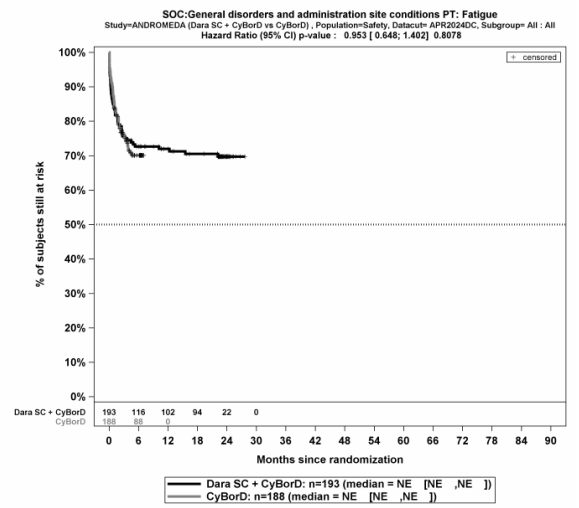
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



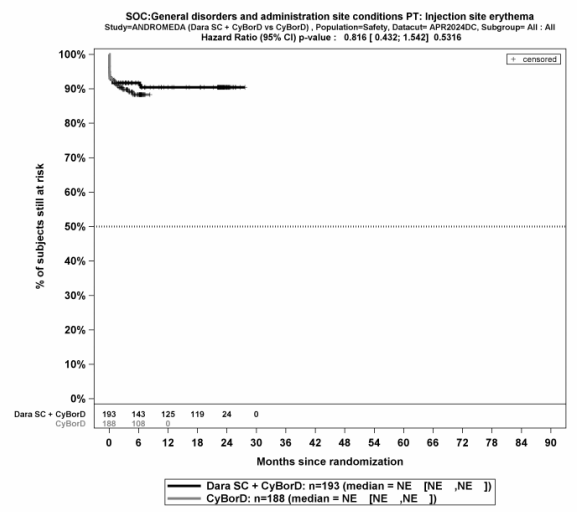
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Asthenie, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



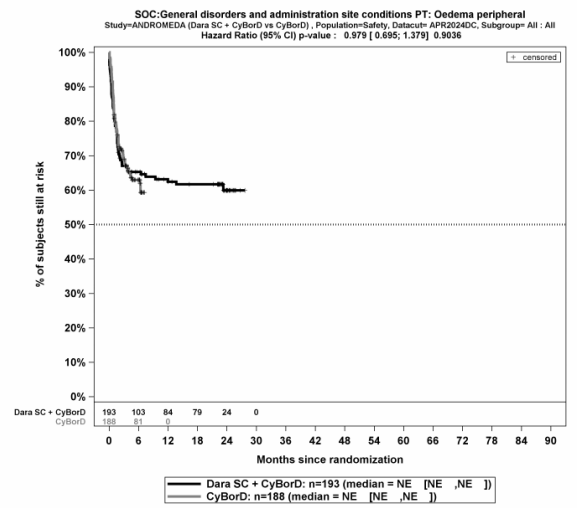
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Schüttelfrost, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



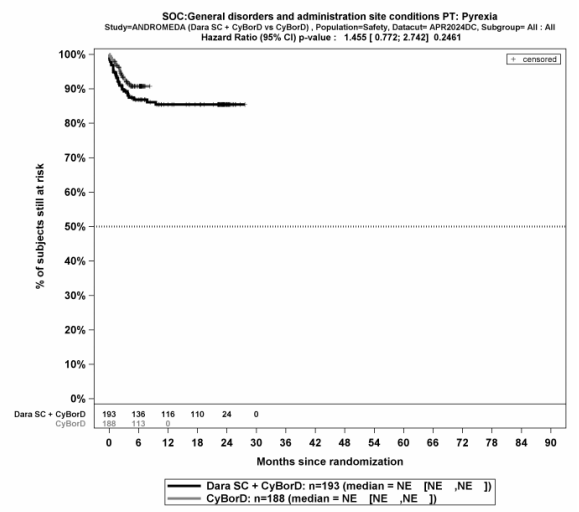
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Ermüdung, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



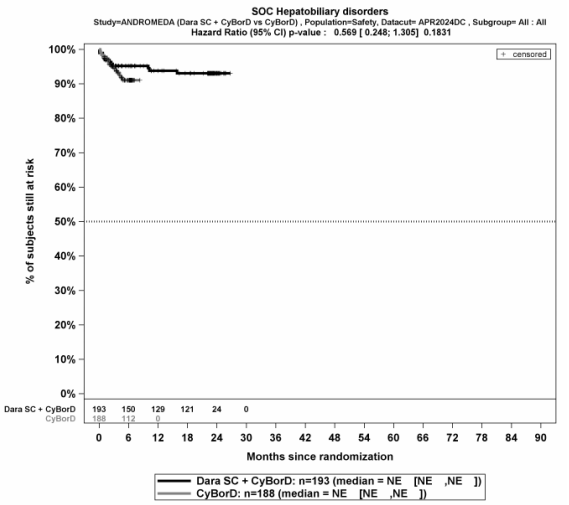
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Erythem an der Injektionsstelle, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



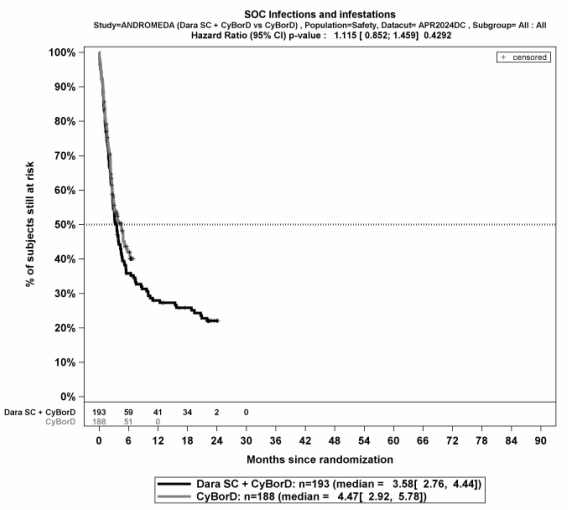
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Ödem peripher, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



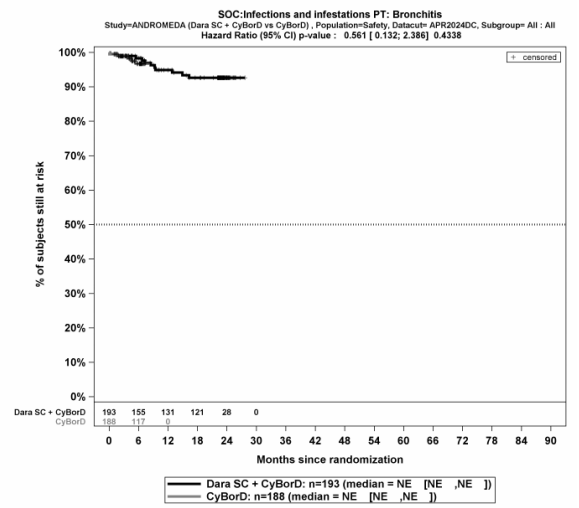
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Fieber, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



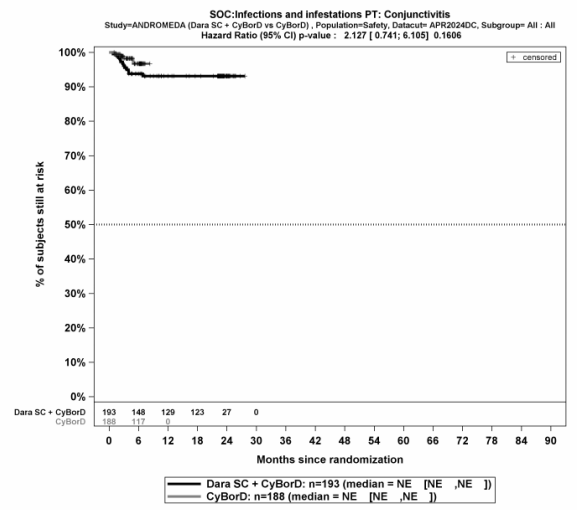
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



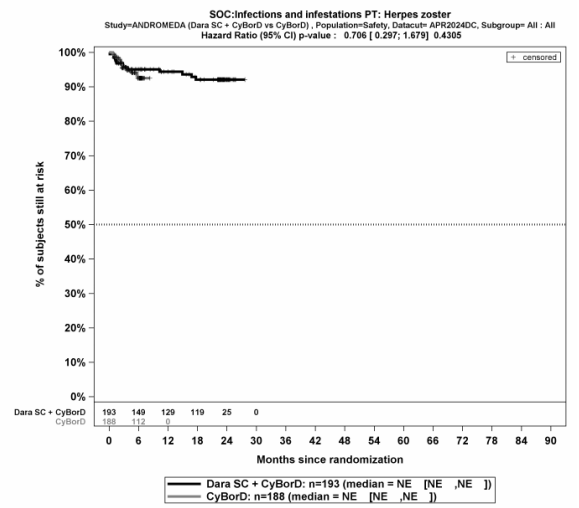
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



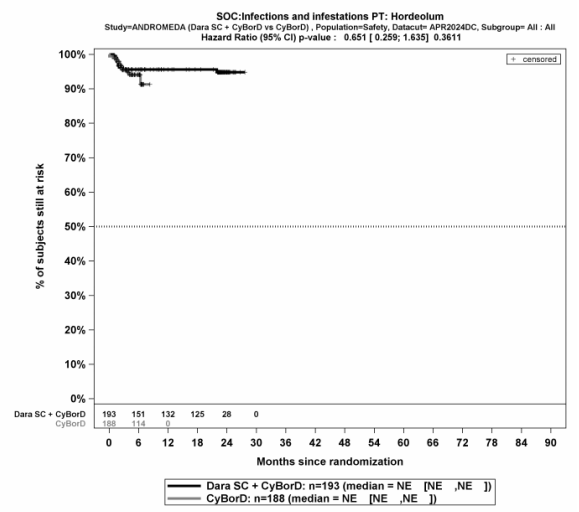
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Bronchitis, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



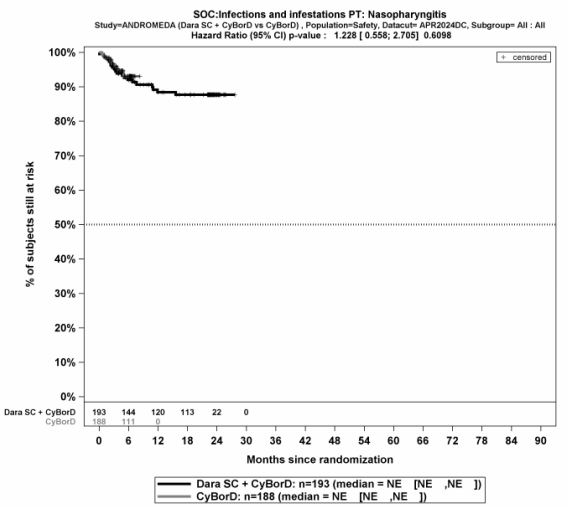
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Konjunktivitis, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



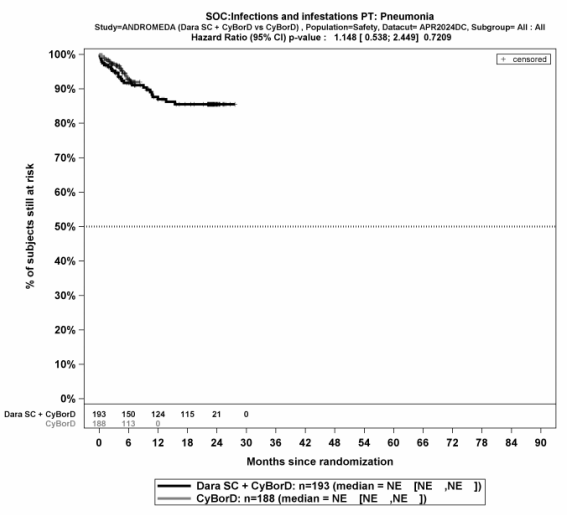
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Herpes zoster, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



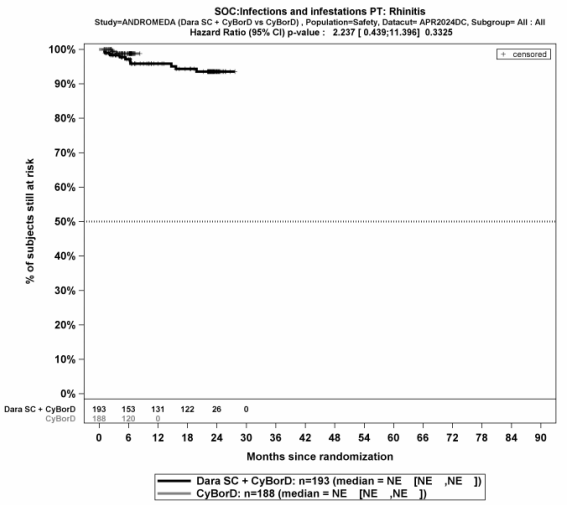
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Hordeolum, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



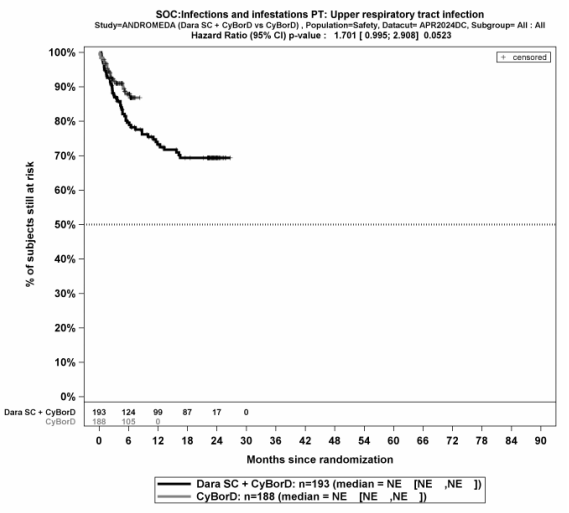
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Nasopharyngitis, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



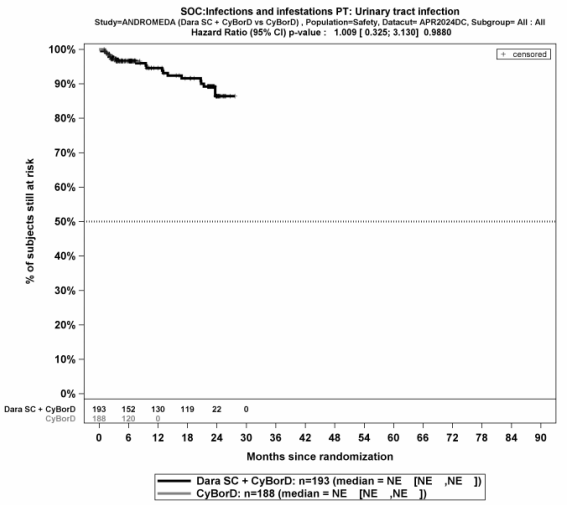
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Pneumonie, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



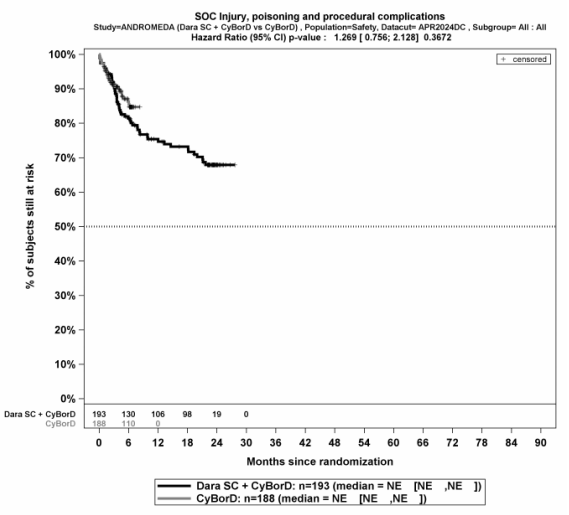
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Rhinitis, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



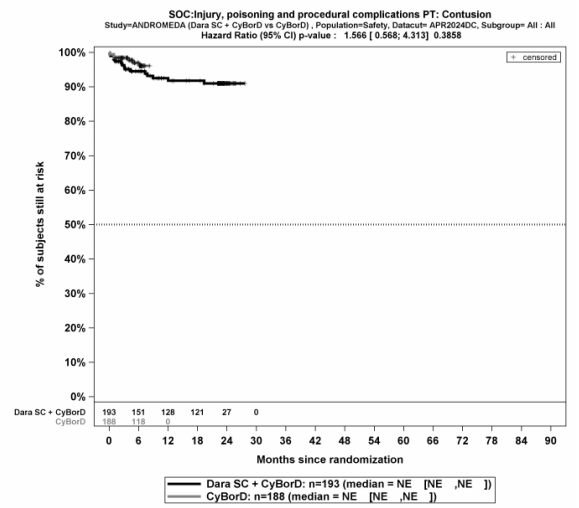
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Infektion der oberen Atemwege, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



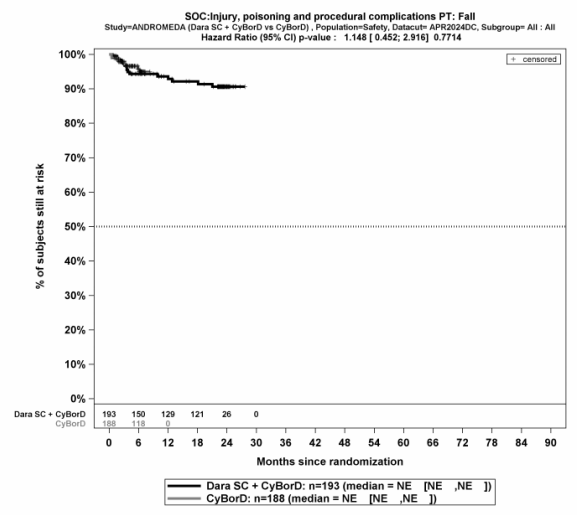
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Harnwegsinfektion, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt

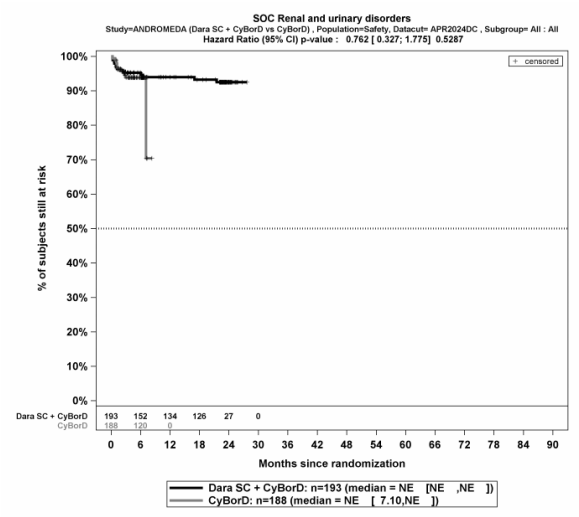


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Kontusion, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt

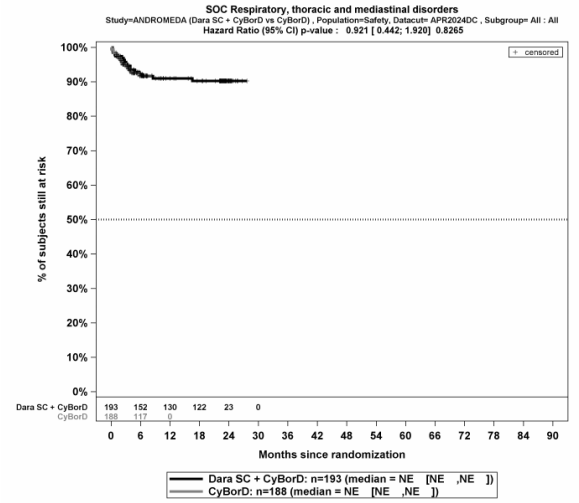


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE, PT Sturz, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt

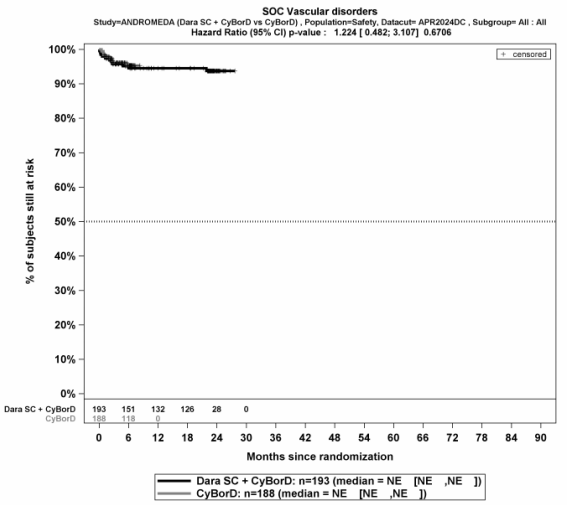
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)



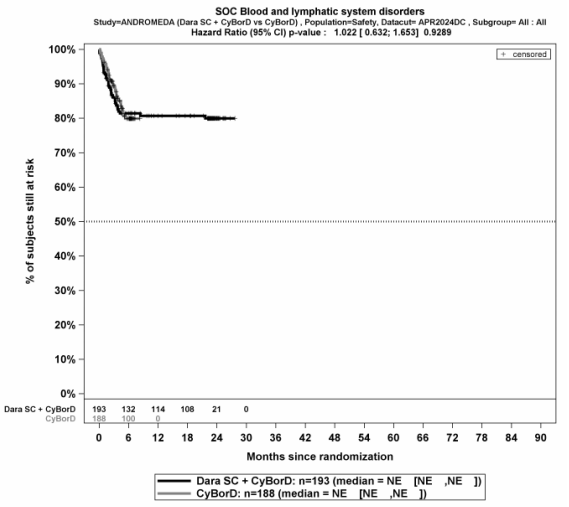
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



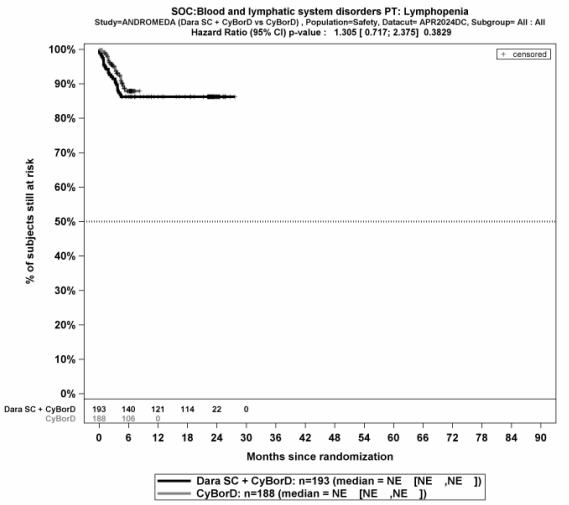
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



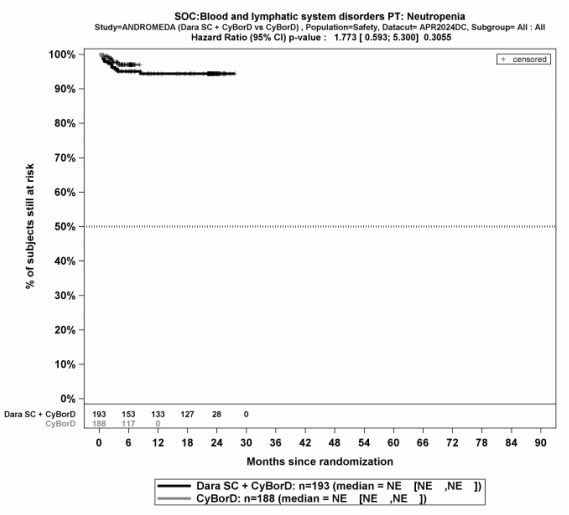
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC Gefäßerkrankungen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



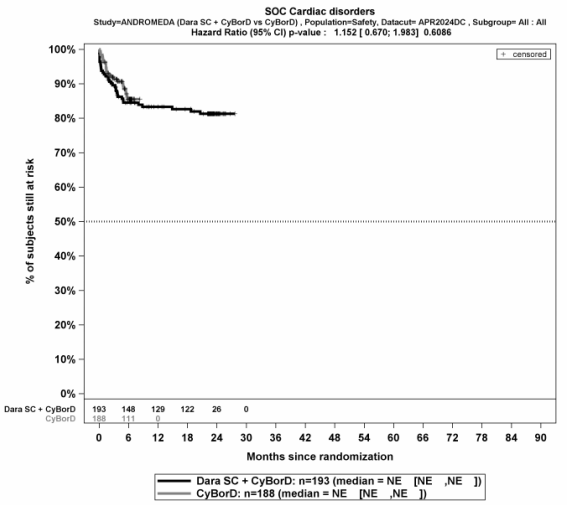
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



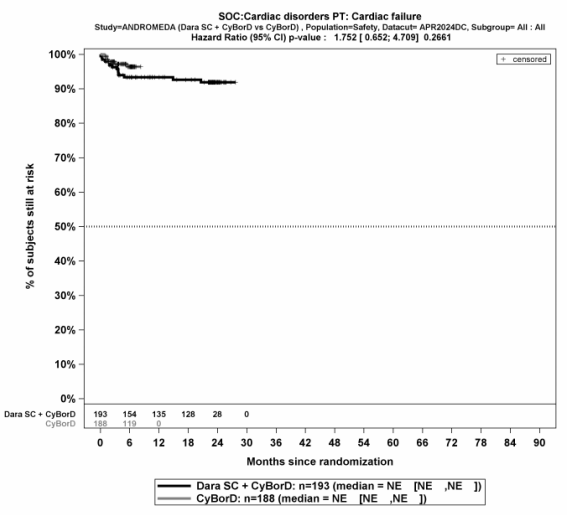
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), PT Lymphopenie, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



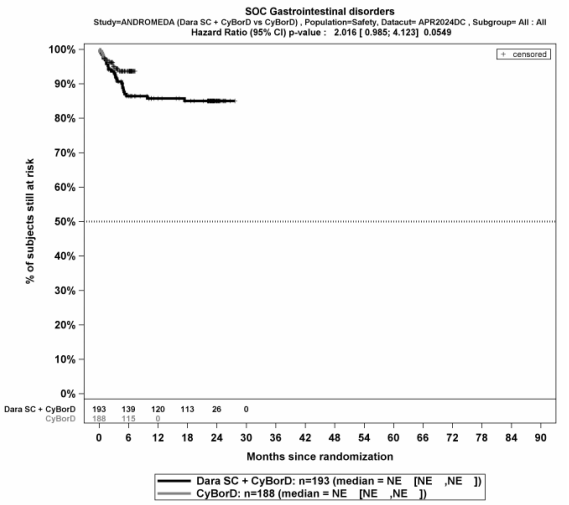
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), PT Neutropenie, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



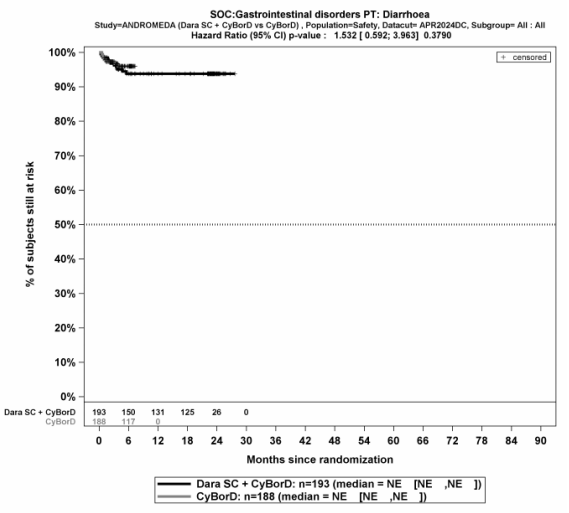
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



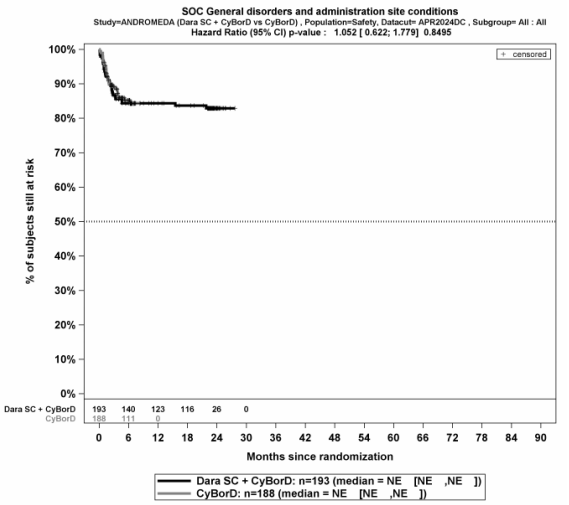
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), PT Herzinsuffizienz, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



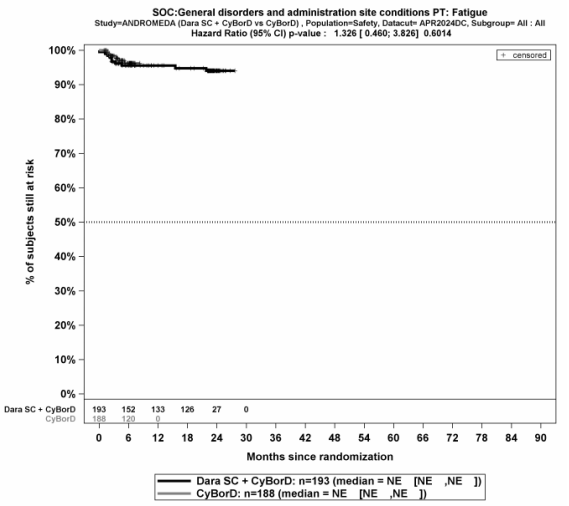
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



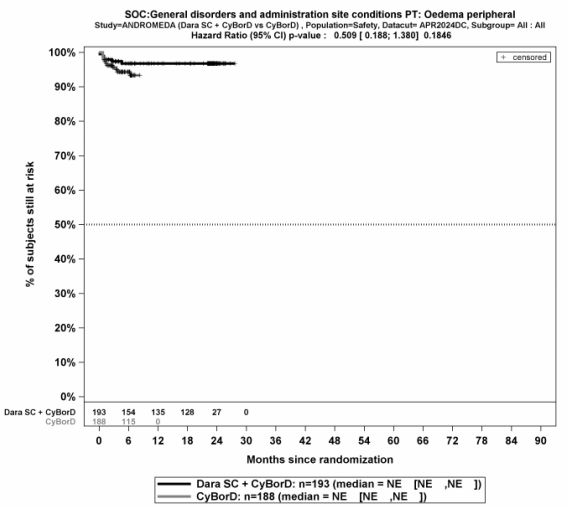
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), PT Diarrhö, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



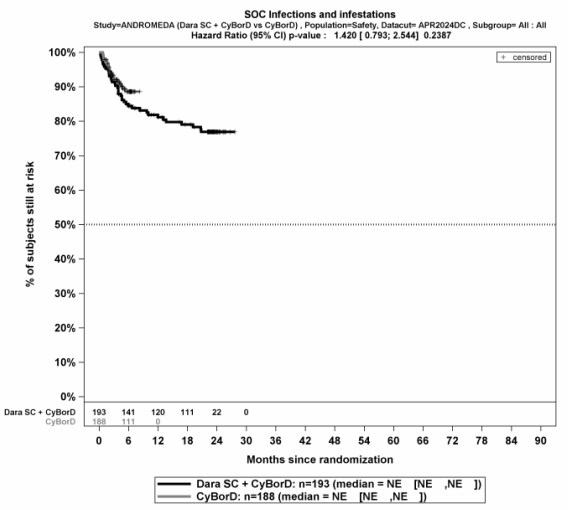
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



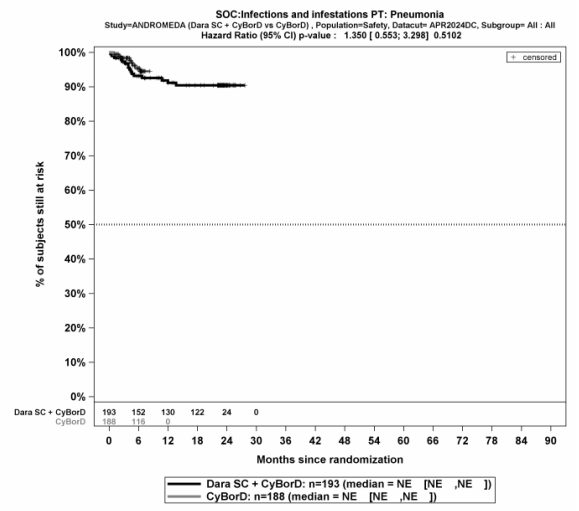
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), PT Ermüdung, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



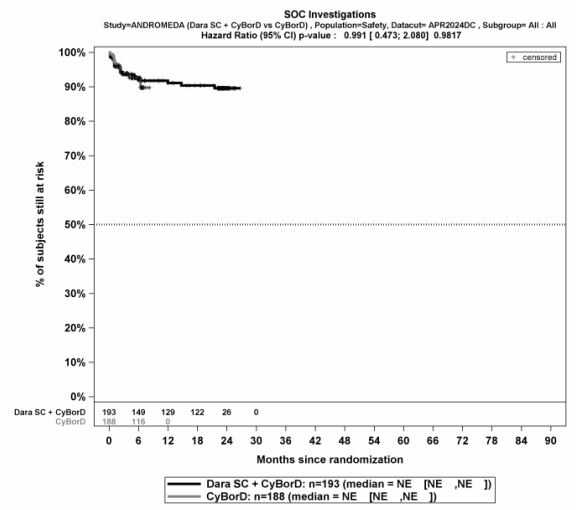
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), PT Ödem peripher, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



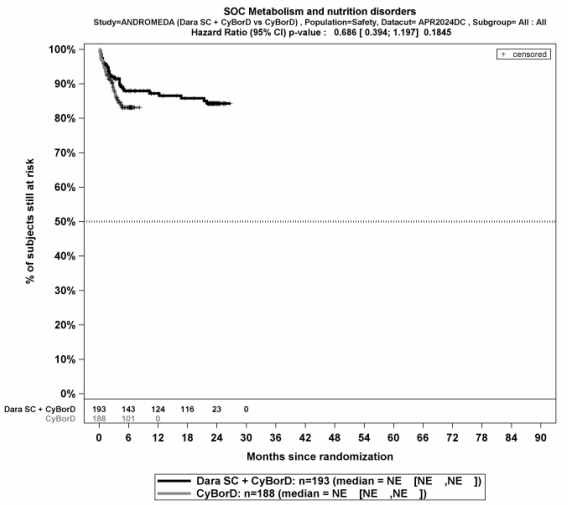
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



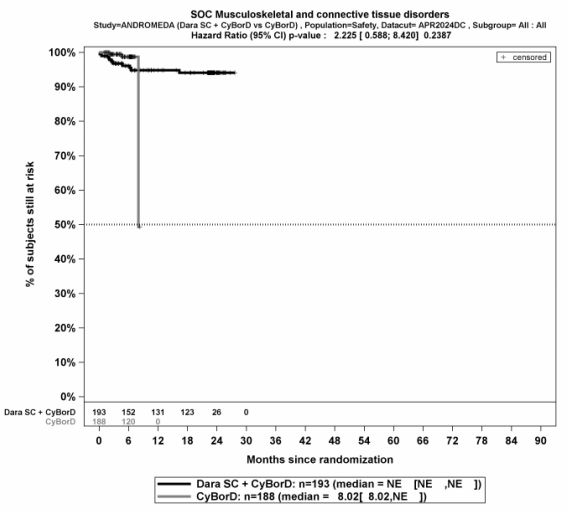
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), PT Pneumonie, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



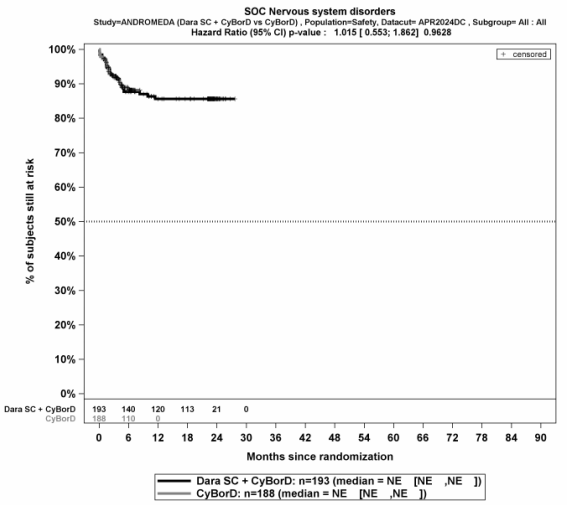
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC Untersuchungen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



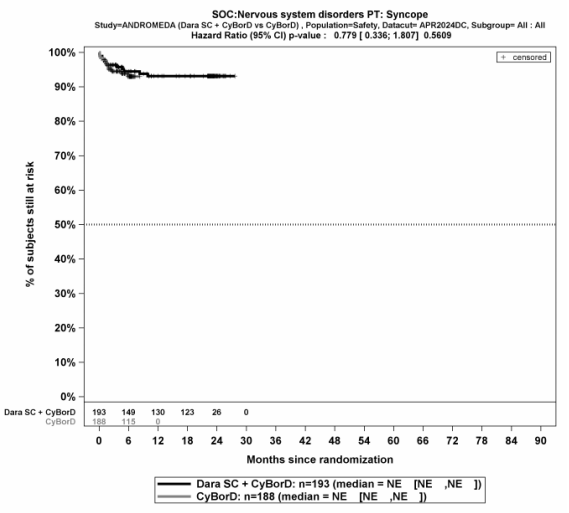
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt

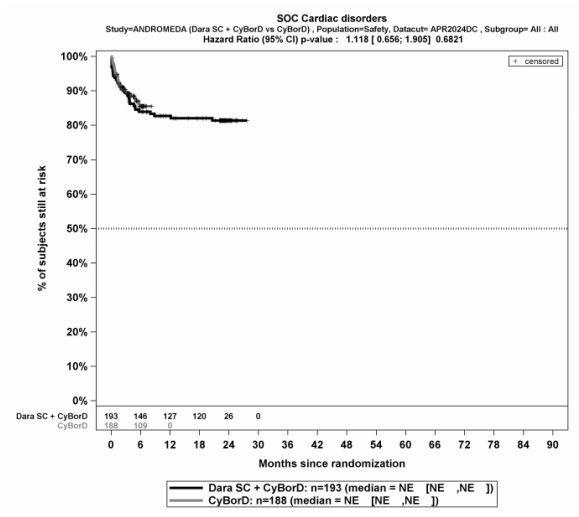


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt

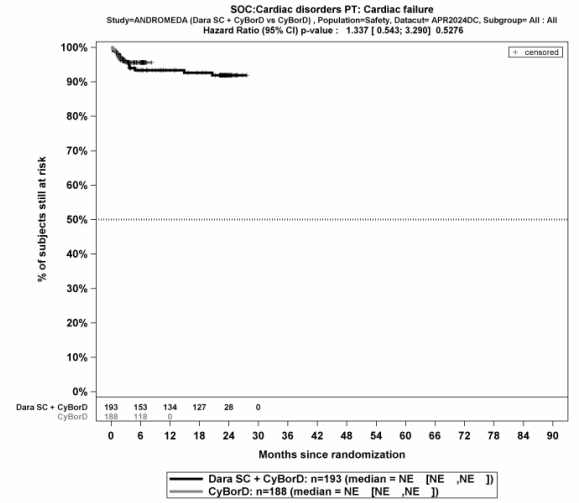


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), PT Synkope, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt

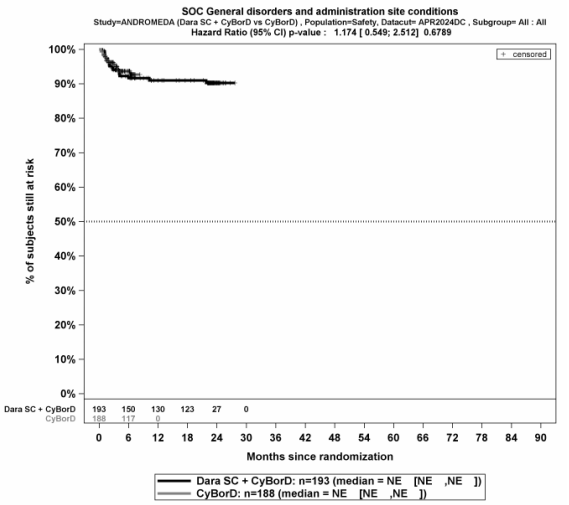
Schwerwiegende UE



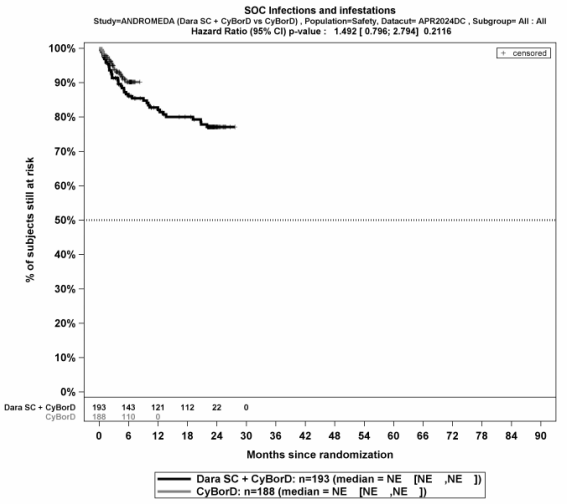
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



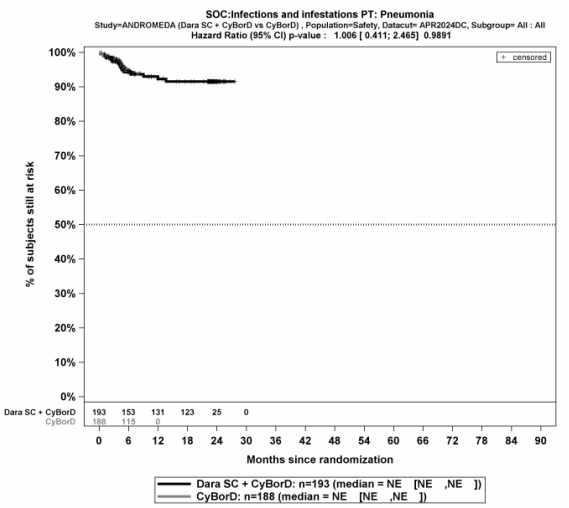
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, PT Herzinsuffizienz, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



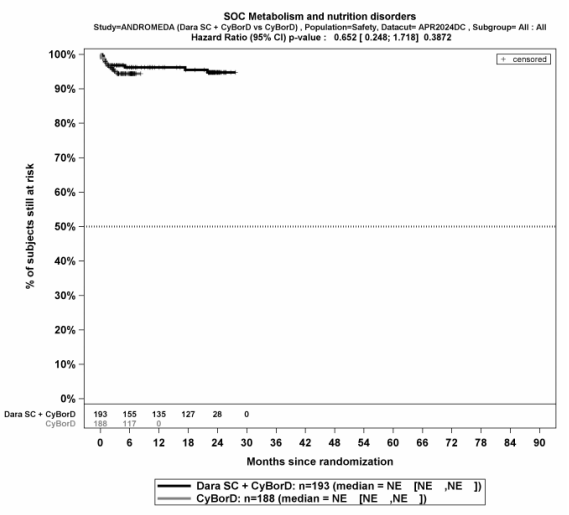
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



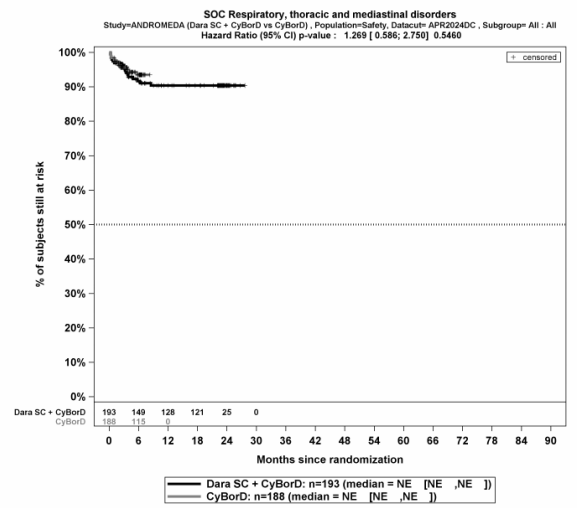
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, PT Pneumonie, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt

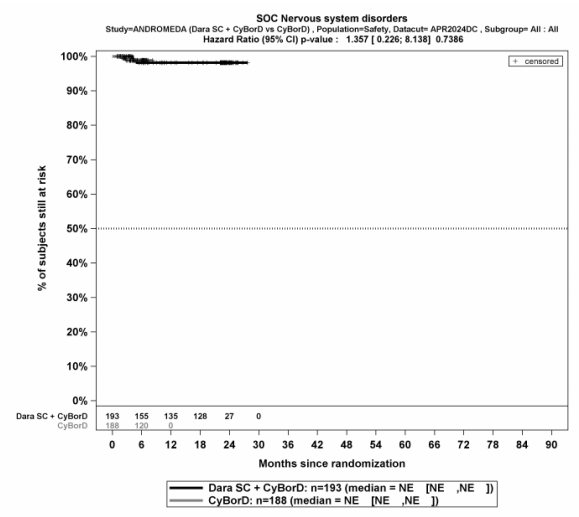


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt

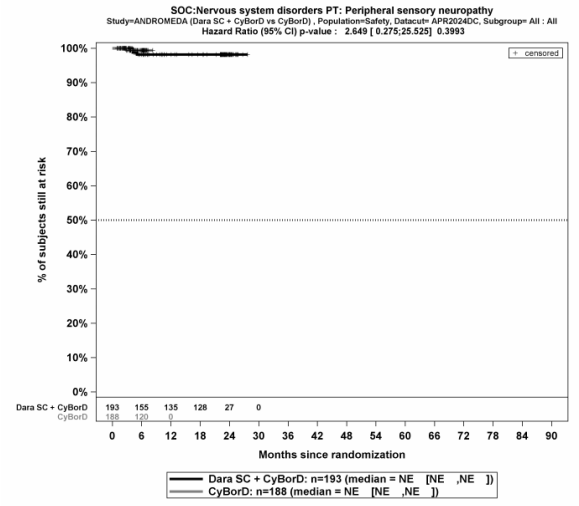


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt

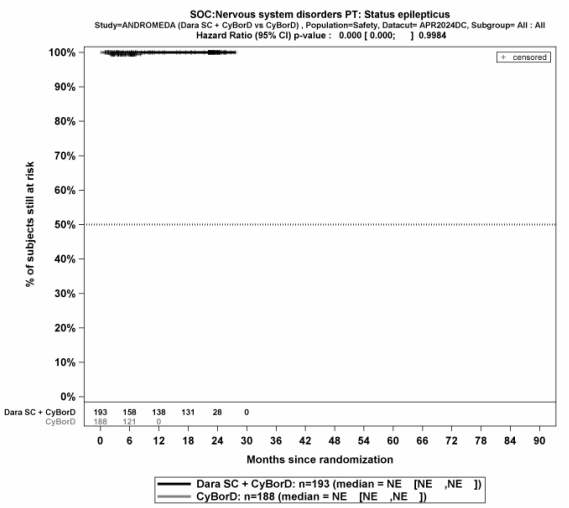
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)



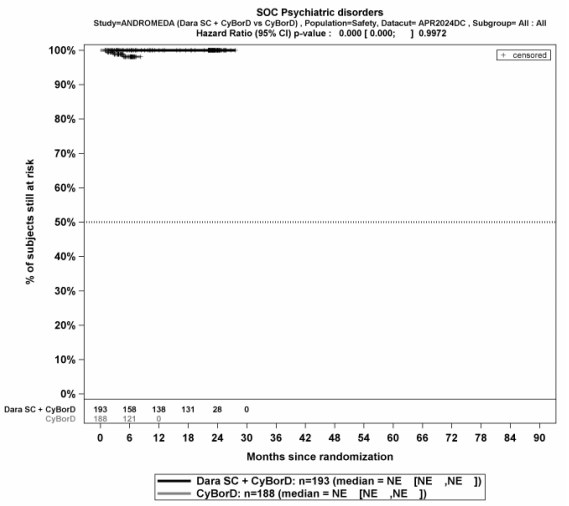
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), SOC Erkrankungen des Nervensystems, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



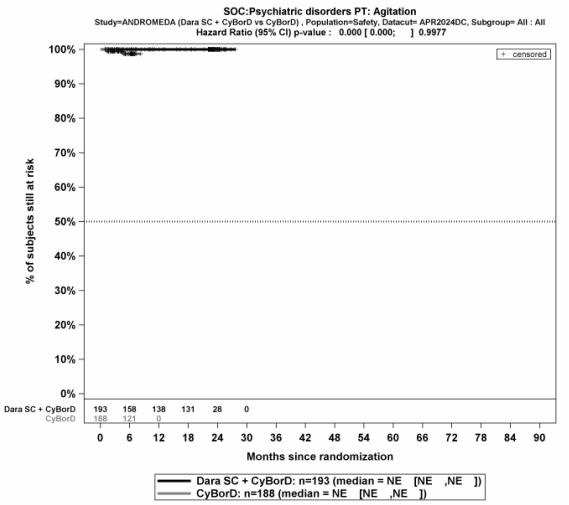
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), PT Periphere sensorische Neuropathie, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



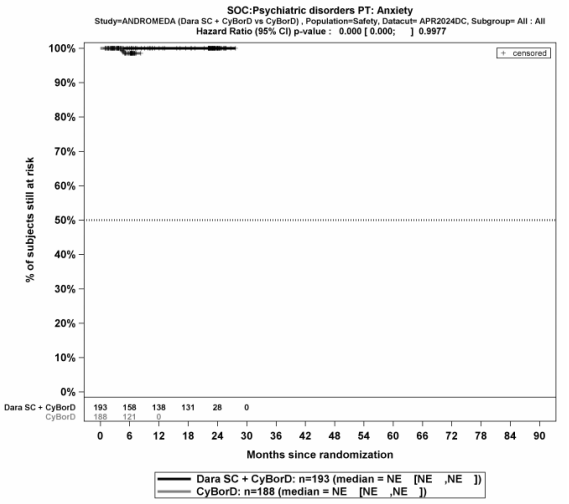
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), PT Status epilepticus, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



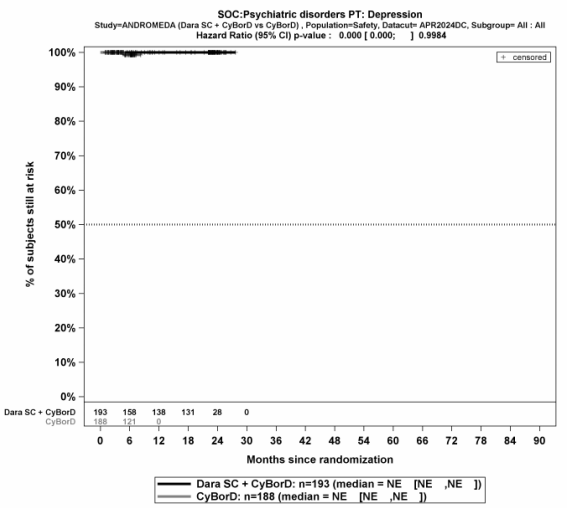
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), SOC Psychiatrische Erkrankungen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



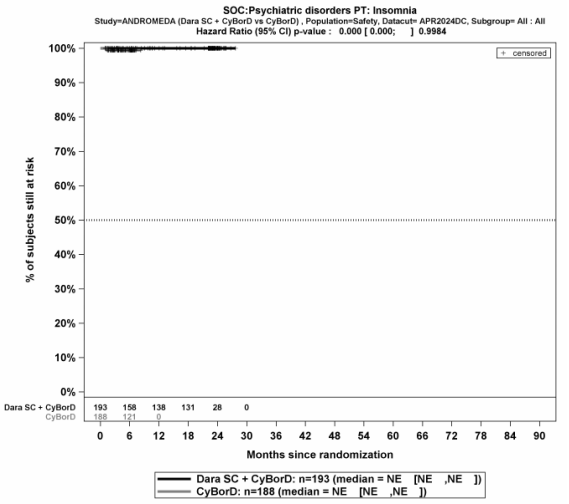
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), PT Agitiertheit, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



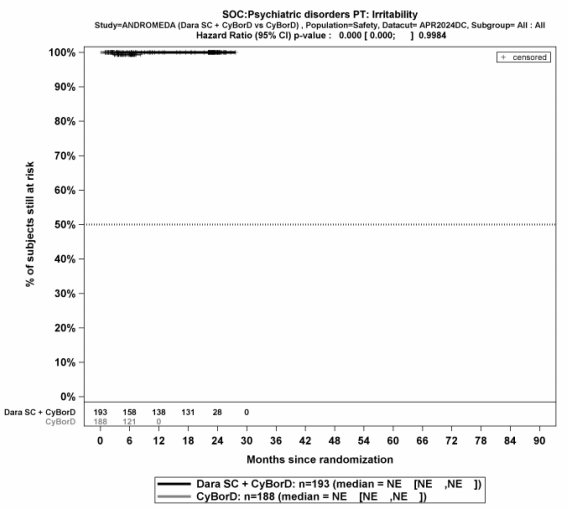
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), PT Angst, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



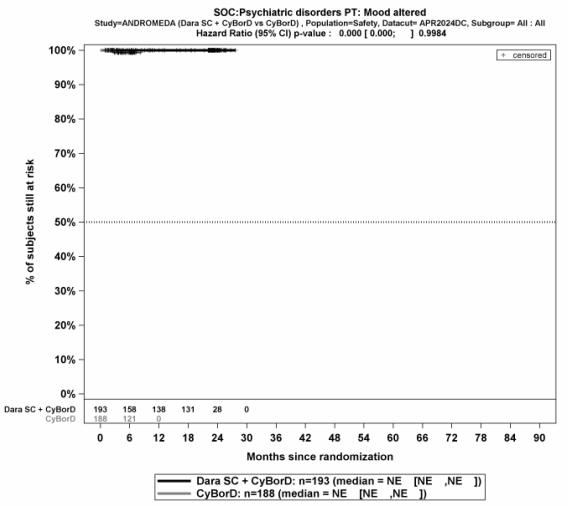
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), PT Depression, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



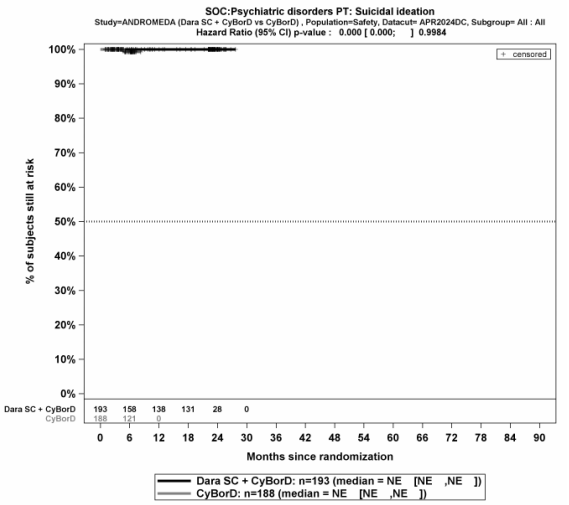
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), PT Schlaflosigkeit, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



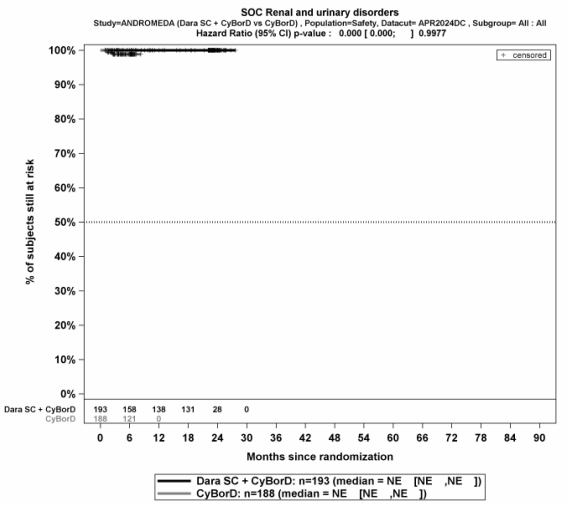
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), PT Reizbarkeit, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



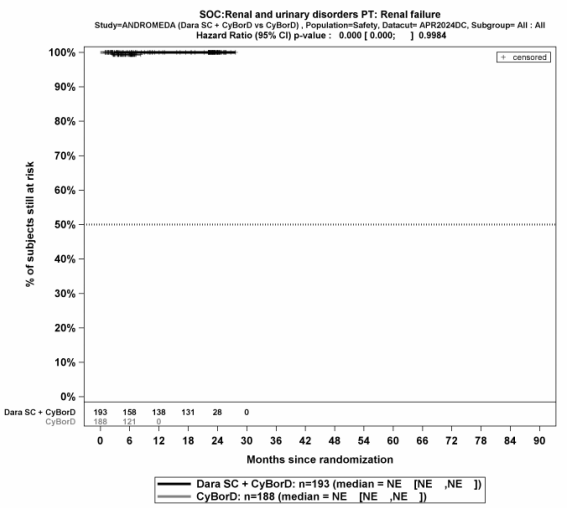
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), PT Stimmungsänderung, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



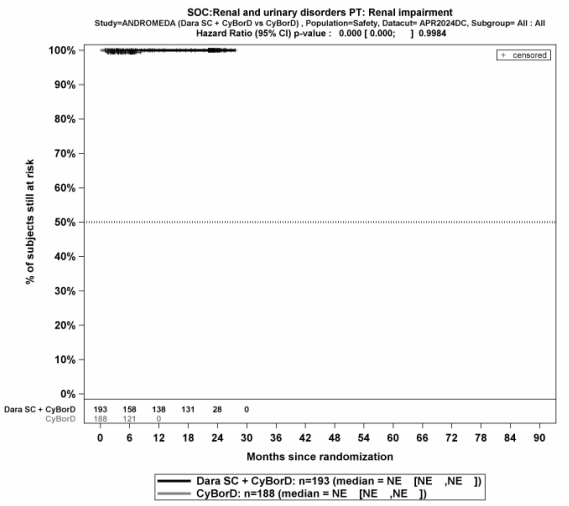
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), PT Suizidgedanken, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



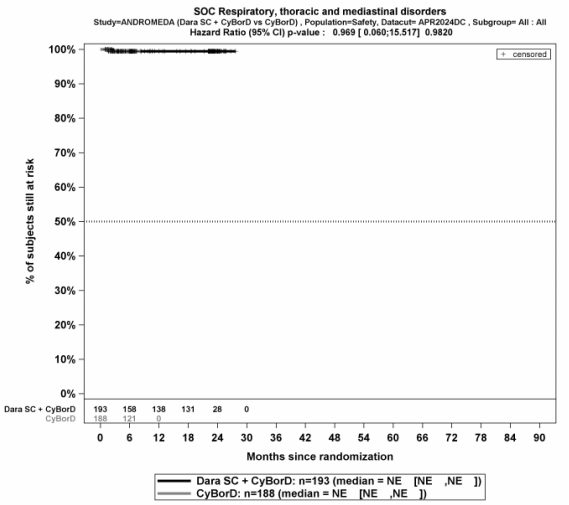
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



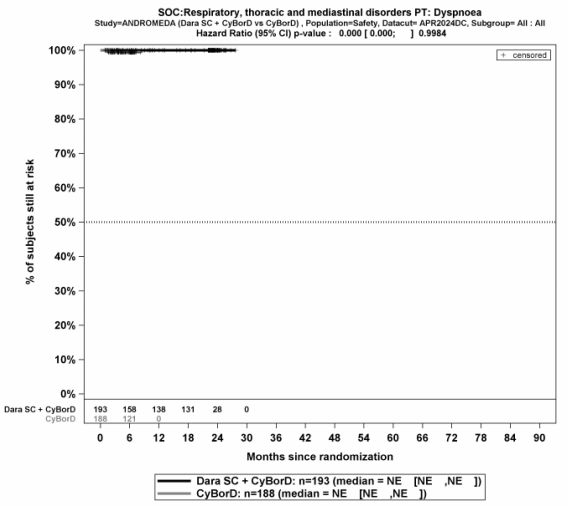
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), PT Nierenversagen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



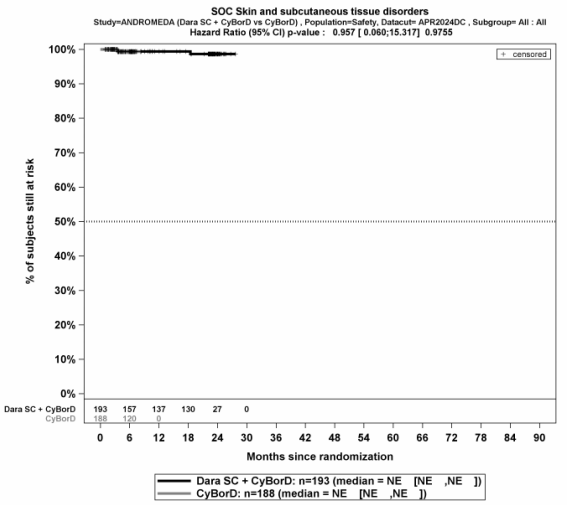
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



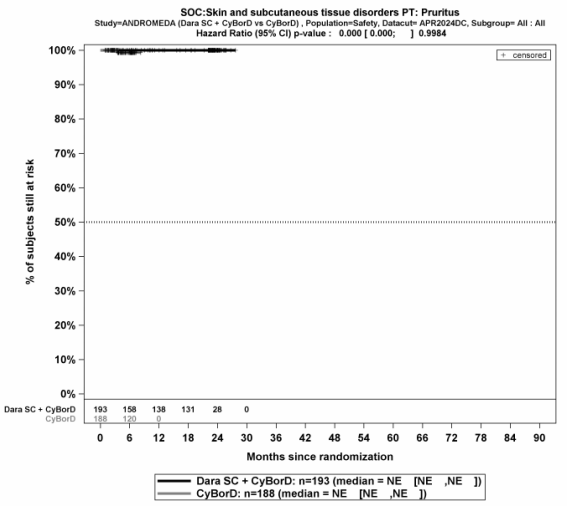
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



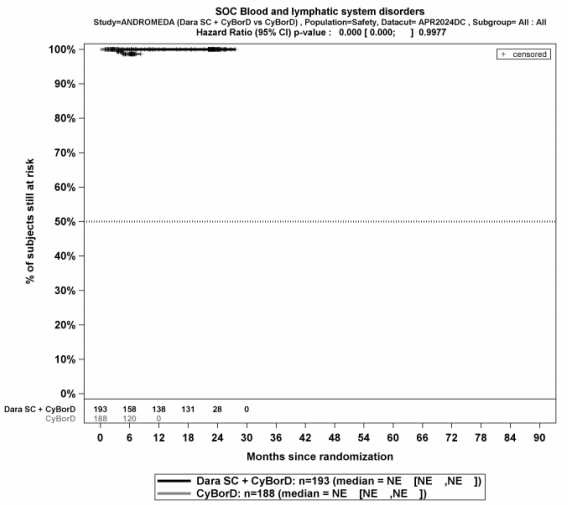
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), PT Dyspnoe, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



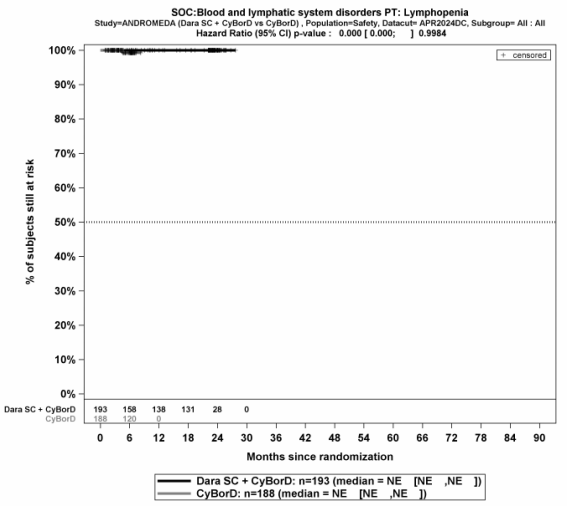
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



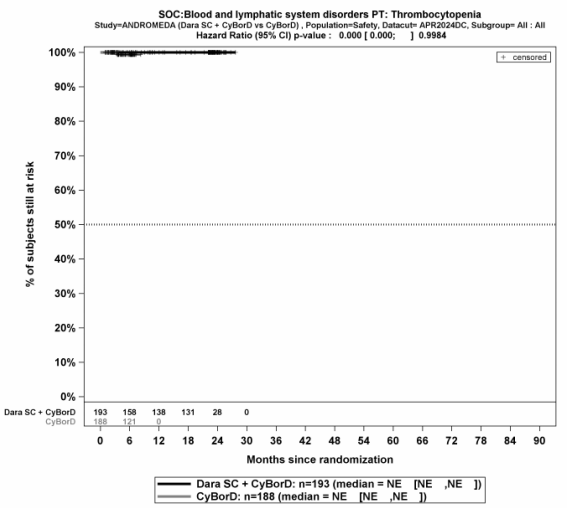
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), PT Pruritus, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



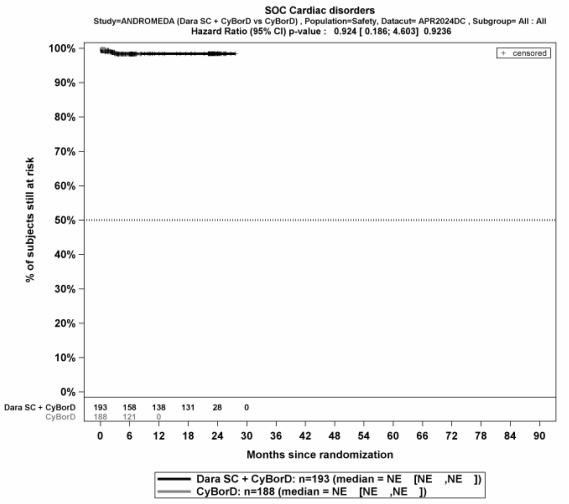
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



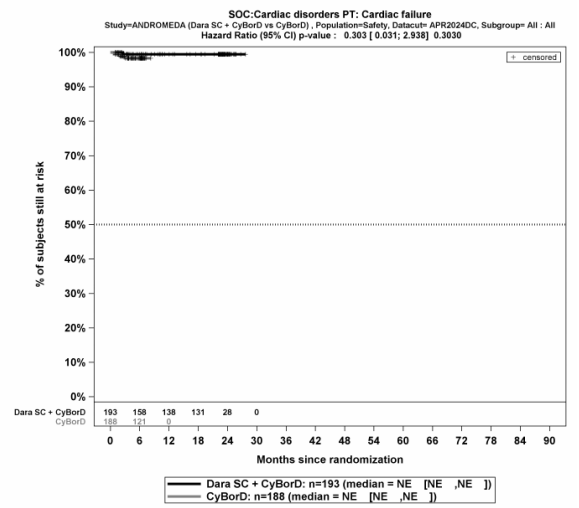
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), PT Lymphopenie, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



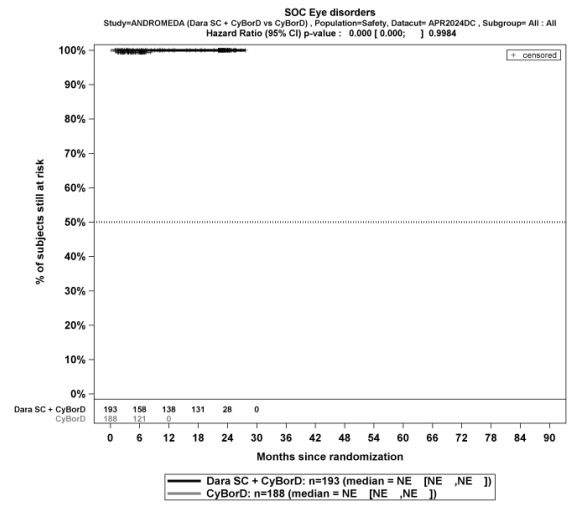
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), PT Thrombozytopenie, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



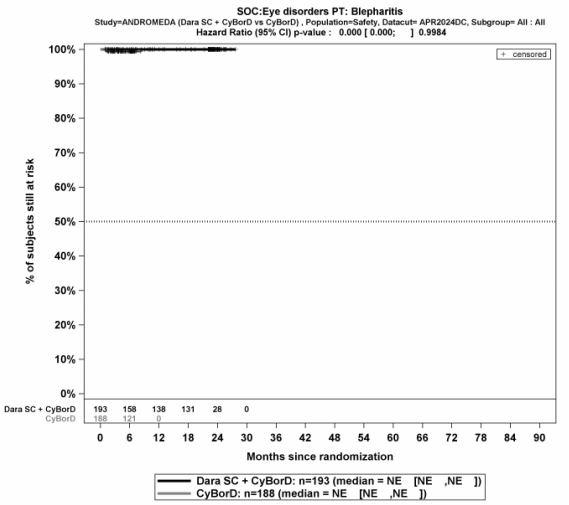
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



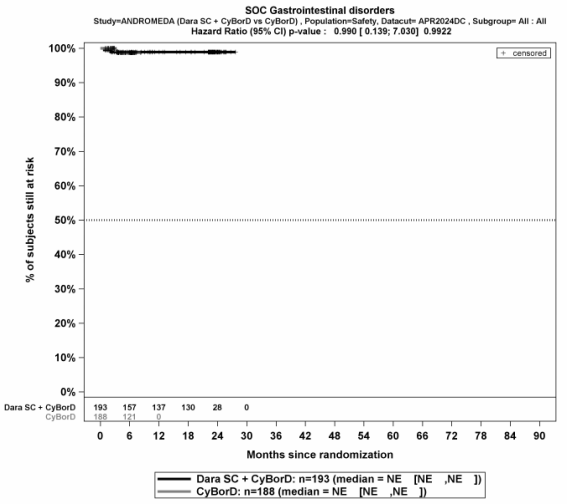
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), PT Herzinsuffizienz, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



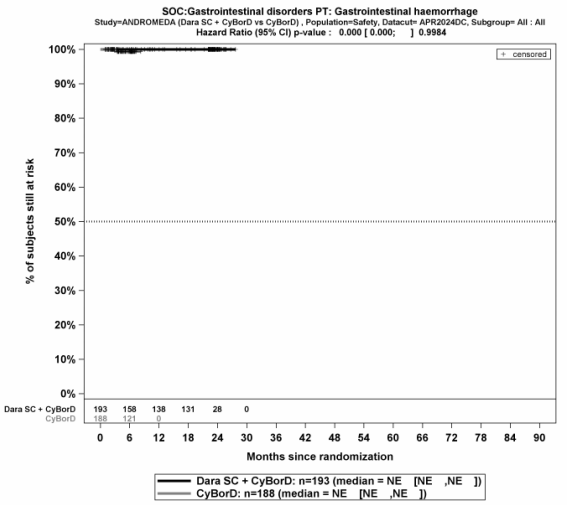
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), SOC Augenerkrankungen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



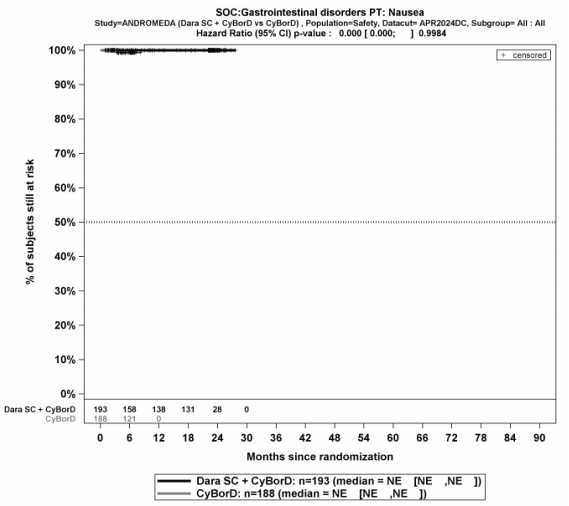
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), PT Blepharitis, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



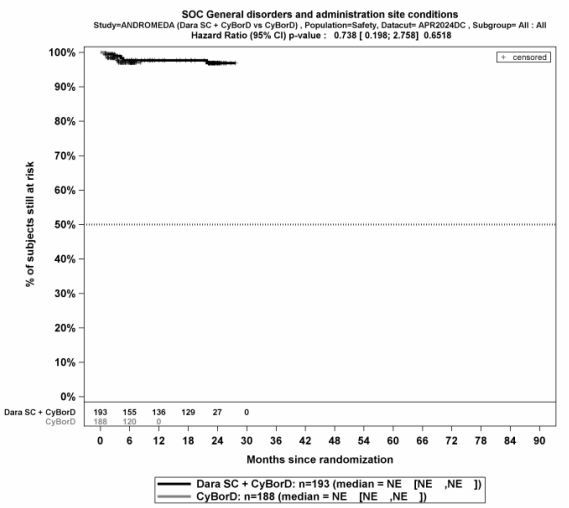
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



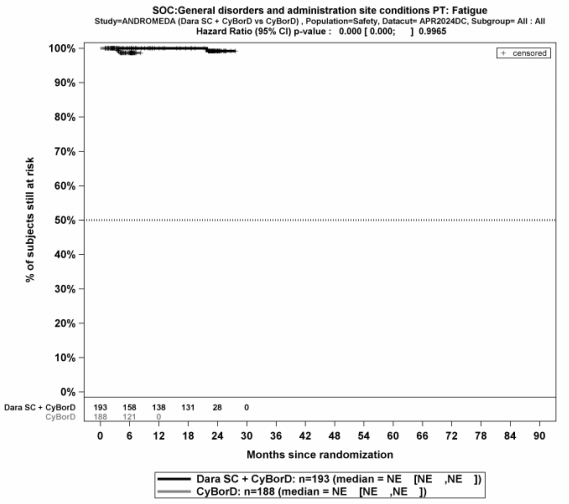
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), PT Gastrointestinalblutung, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



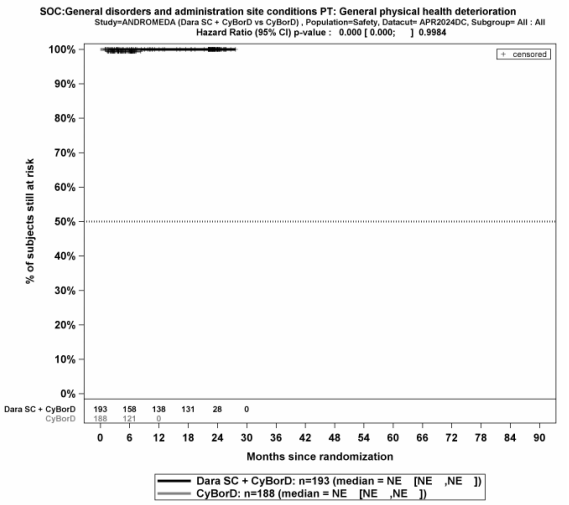
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), PT Übelkeit, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



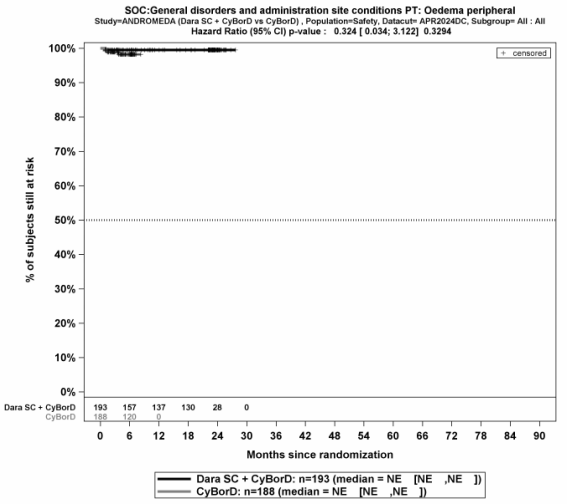
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



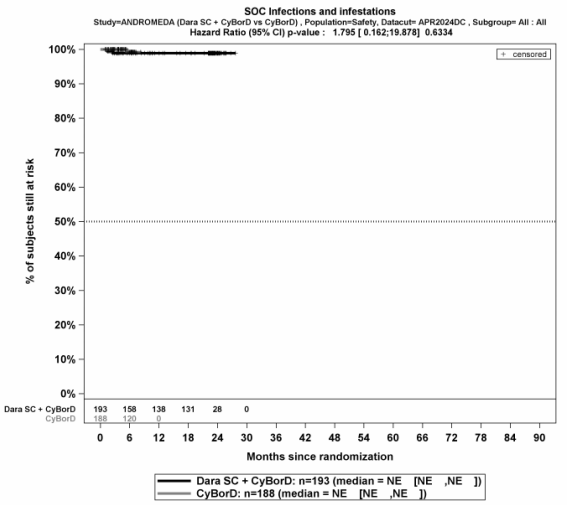
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), PT Ermüdung, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



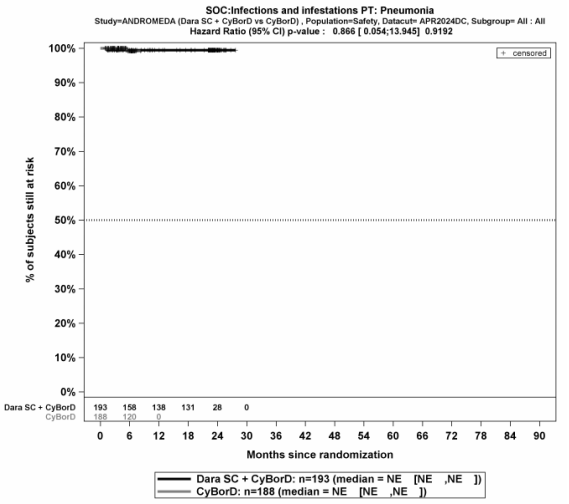
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), PT Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



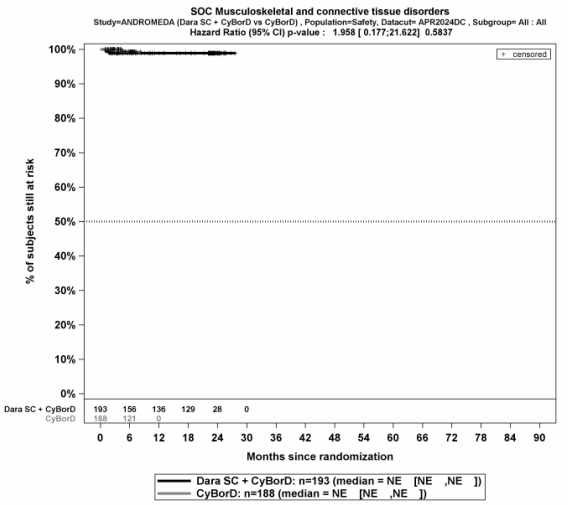
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), PT Ödem peripher, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



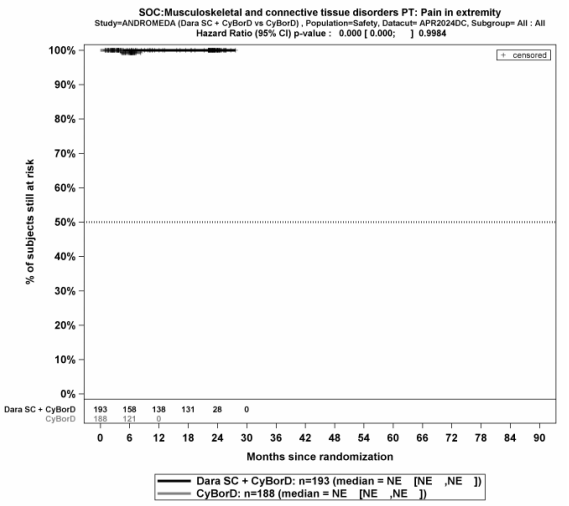
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), PT Pneumonie, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt

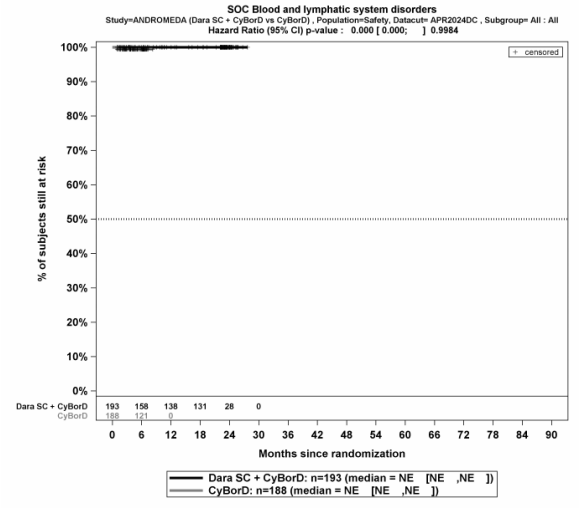


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt

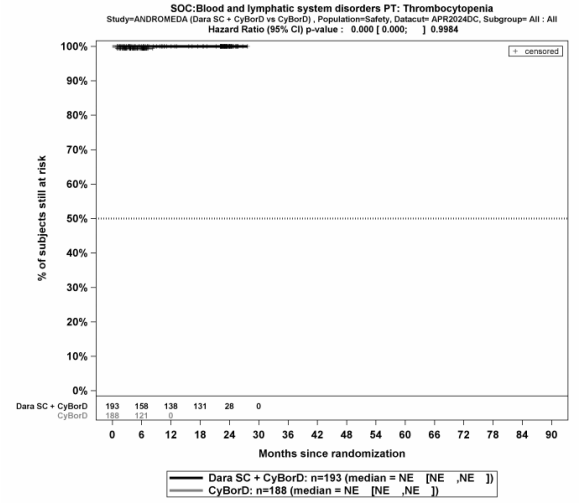


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), PT Schmerz in einer Extremität, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt

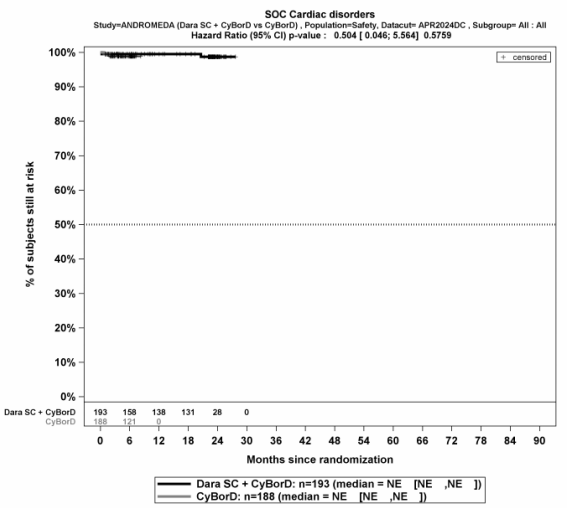
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)



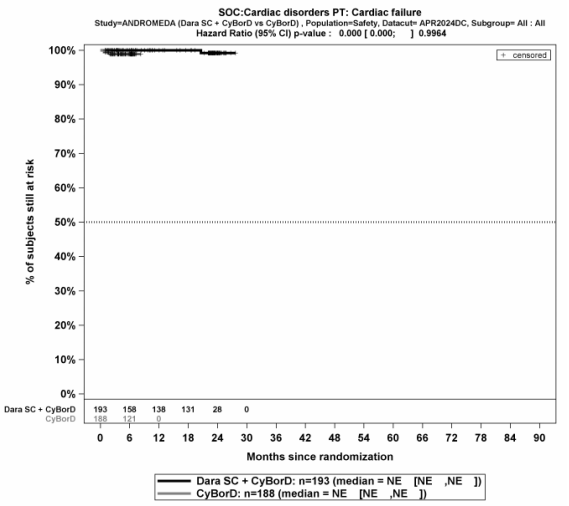
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



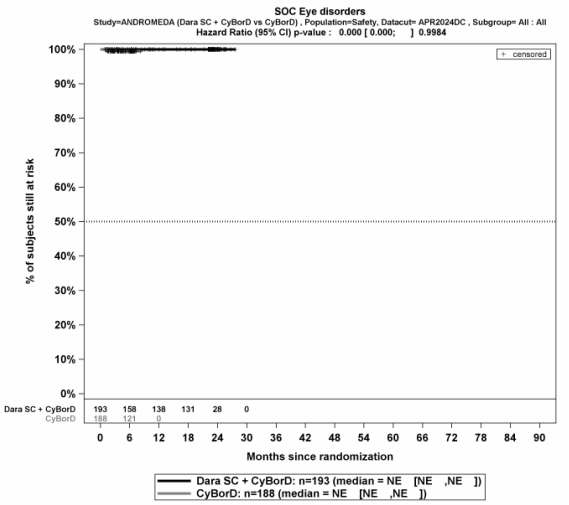
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Thrombozytopenie, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



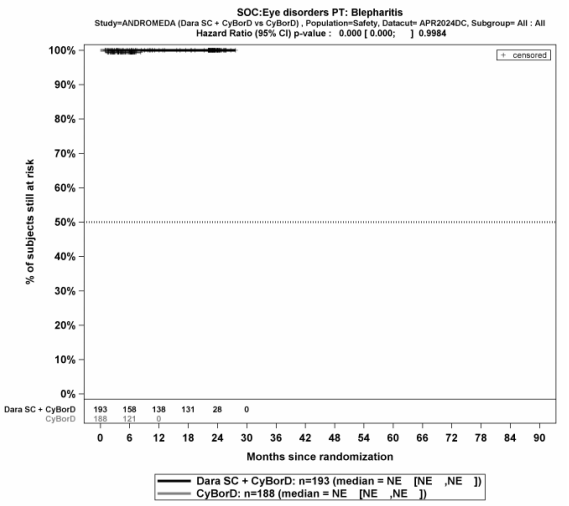
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Herzerkrankungen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



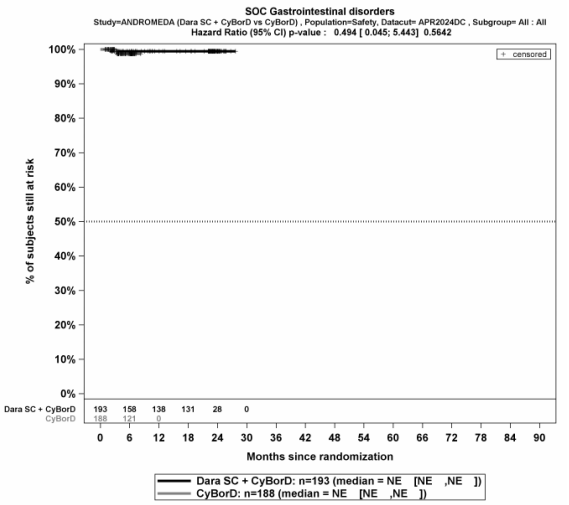
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Herzinsuffizienz, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



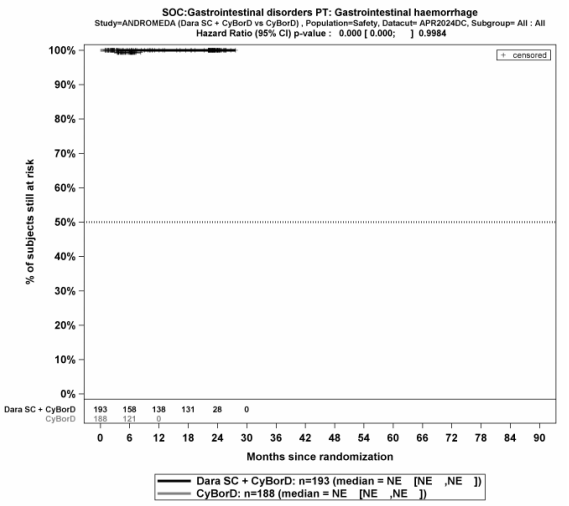
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Augenerkrankungen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



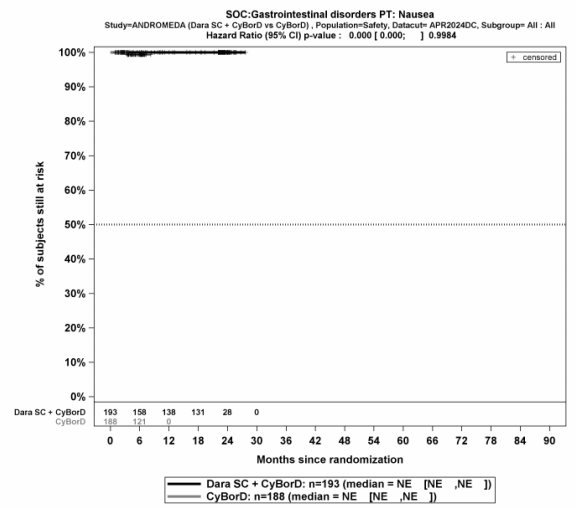
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Blepharitis, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



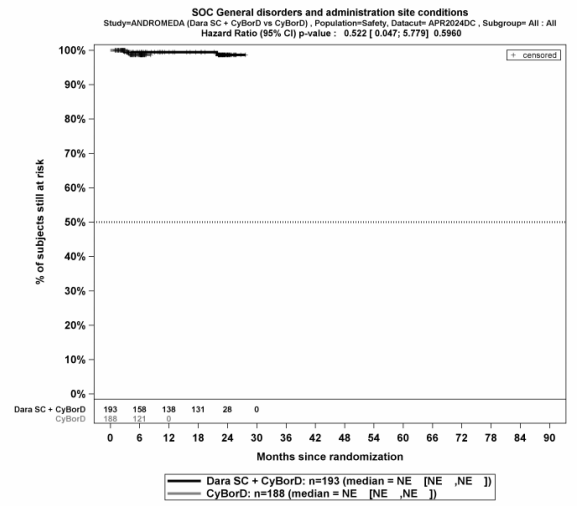
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



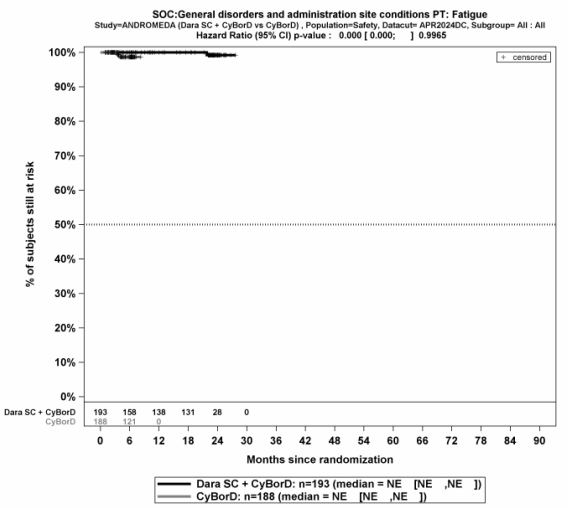
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Gastrointestinalblutung, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



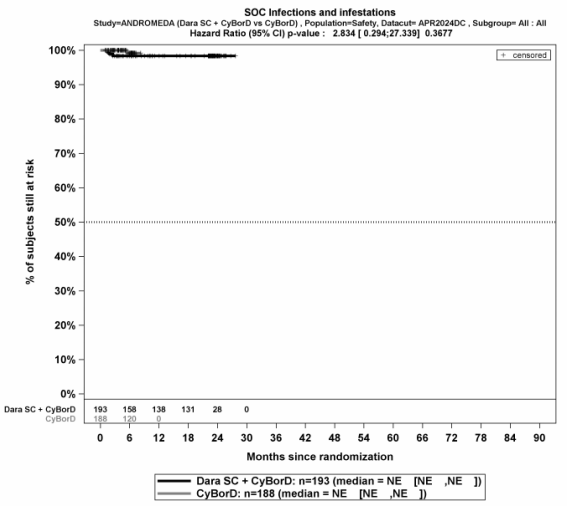
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Übelkeit, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



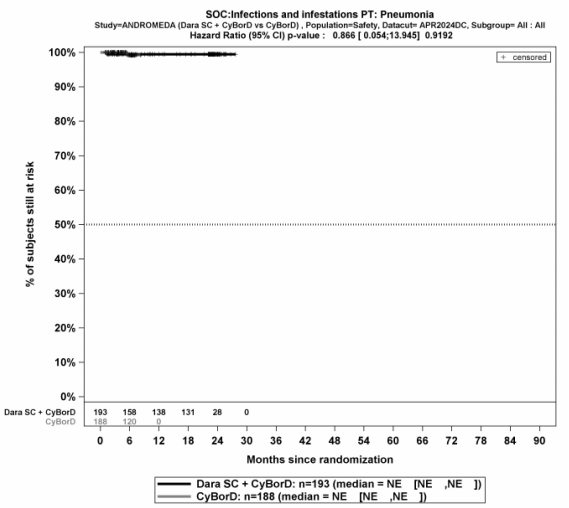
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



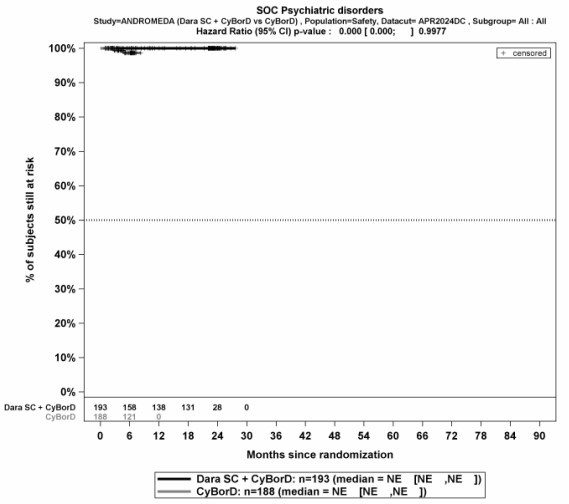
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Ermüdung, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



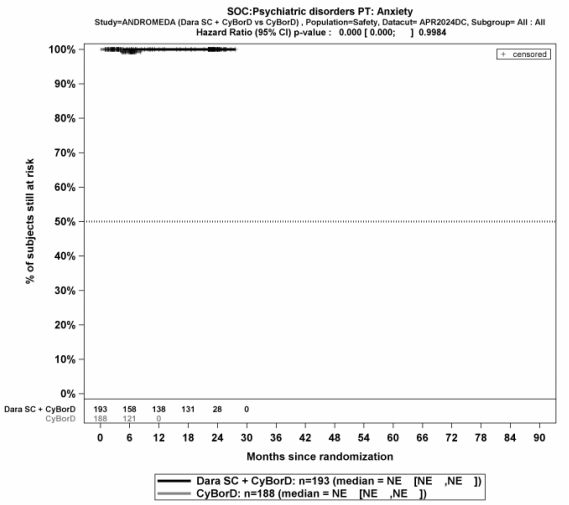
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



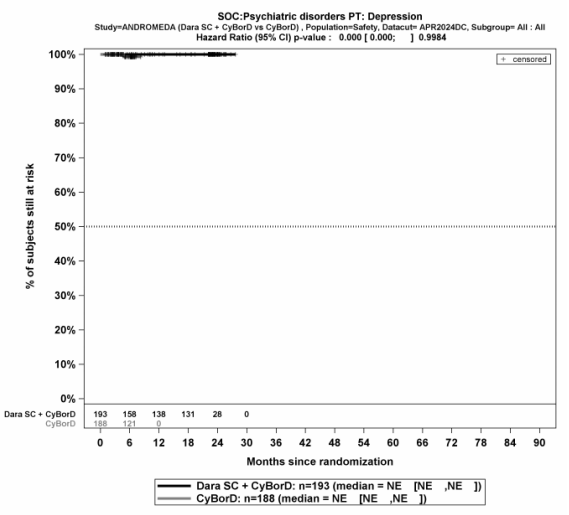
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Pneumonie, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



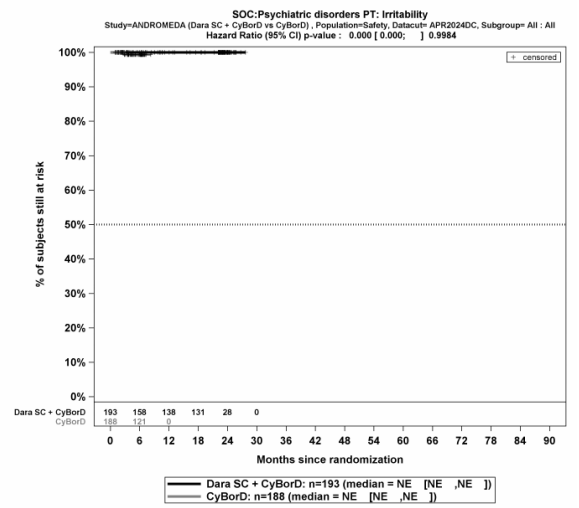
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Psychiatrische Erkrankungen, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



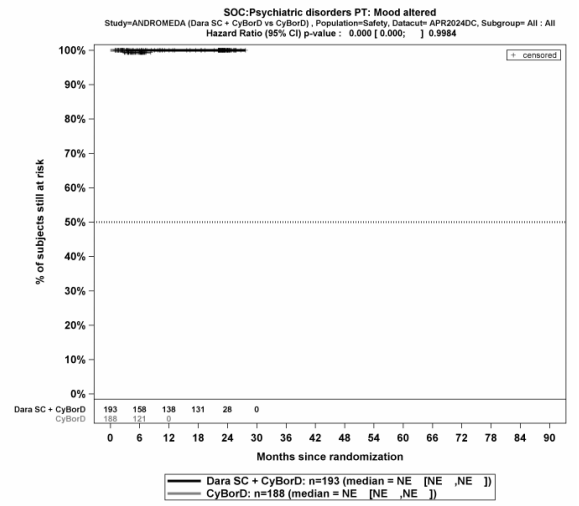
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Angst, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Depression, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Reizbarkeit, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Stimmungsänderung, Safety-Population, Studie ANDROMEDA, 2. Datenschnitt

Anhang 4-I: Tabellarische Darstellung aller Subgruppenanalysen (mit signifikantem und nicht-signifikantem p-Interaktionswert)

In diesem Anhang 4-I werden zusätzlich zu den in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentierten Subgruppen alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p-Interaktionswert präsentiert, sofern die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen und bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Es werden Subgruppenanalysen der im Dossier präsentierten Endpunkte der Endpunktkategorie Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt. Angaben zu der Analyse-Population, zu den Abkürzungen und zu der Quelle können den Legenden der jeweiligen Hauptanalysen in Abschnitt 4.3.1.3.1 entnommen werden. Die angewendeten statistischen Methoden der jeweiligen Subgruppenanalysen sind in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

Studie ANDROMEDA

Die Subgruppenanalysen werden für die Studie ANDROMEDA für den 2. Datenschnitt (17.04.2024) präsentiert.

Mortalität

Gesamtüberleben

Anhang 4-I Tabelle 4-1 Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Gesamtüberleben*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [b]	HR [95%-KI] p-Wert [c]
2. Datenschnitt (17.04.2024)					
Gesamtüberleben					
Gesamtüberleben, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	46/195 (23,6%)	NA [NA; NA]	66/193 (34,2%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,42; 0,90] p=0,0129
Gesamtüberleben, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6271					
männlich	25/108 (23,1%)	NA [NA; NA]	43/117 (36,8%)	NA [63,67; NA]	0,58 [0,36; 0,96] p=0,0336
weiblich	21/87 (24,1%)	NA [NA; NA]	23/76 (30,3%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,39; 1,27] p=0,2480
Gesamtüberleben, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7583					
<65	16/108 (14,8%)	NA [NA; NA]	18/97 (18,6%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,38; 1,46] p=0,3867
≥65	30/87 (34,5%)	NA [NA; NA]	48/96 (50,0%)	60,26 [36,83; NA]	0,63 [0,40; 0,99] p=0,0458
Gesamtüberleben, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0749					
weiß	37/151 (24,5%)	NA [NA; NA]	48/143 (33,6%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,44; 1,04] p=0,0749
asiatisch	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	14/34 (41,2%)	NA [17,64; NA]	0,25 [0,08; 0,77] p=0,0154
andere	5/14 (35,7%)	NA [3,06; NA]	4/16 (25,0%)	NA [23,66; NA]	1,71 [0,46; 6,37] p=0,4264
Gesamtüberleben, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1350					
≤65 kg	13/62 (21,0%)	NA [NA; NA]	32/74 (43,2%)	NA [32,62; NA]	0,40 [0,21; 0,75] p=0,0048
>65 kg bis 85 kg	26/96 (27,1%)	NA [NA; NA]	20/74 (27,0%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,54; 1,72] p=0,8890
>85 kg	7/37 (18,9%)	NA [NA; NA]	14/45 (31,1%)	NA [65,15; NA]	0,57 [0,23; 1,41] p=0,2248

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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]
Gesamtüberleben, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7336					
Mayo-Stadium I	3/47 (6,4%)	NA [NA; NA]	7/43 (16,3%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,09; 1,30] p=0,1151
Mayo-Stadium II	14/76 (18,4%)	NA [NA; NA]	23/80 (28,7%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,32; 1,22] p=0,1670
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	29/72 (40,3%)	NA [50,59; NA]	36/70 (51,4%)	36,83 [21,88; NA]	0,64 [0,39; 1,05] p=0,0778
Gesamtüberleben, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,7281					
Liste A	36/147 (24,5%)	NA [NA; NA]	53/146 (36,3%)	NA [65,15; NA]	0,61 [0,40; 0,93] p=0,0206
Liste B	10/48 (20,8%)	NA [NA; NA]	13/47 (27,7%)	NA [63,67; NA]	0,72 [0,32; 1,64] p=0,4320
Gesamtüberleben, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3805					
<60 ml/min	20/69 (29,0%)	NA [NA; NA]	32/62 (51,6%)	49,61 [31,54; NA]	0,50 [0,29; 0,88] p=0,0164
≥60 ml/min	26/126 (20,6%)	NA [NA; NA]	34/131 (26,0%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,43; 1,21] p=0,2150
Gesamtüberleben, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,2334					
ja	42/140 (30,0%)	NA [NA; NA]	54/137 (39,4%)	NA [52,40; NA]	0,68 [0,45; 1,02] p=0,0615
nein	4/55 (7,3%)	NA [NA; NA]	12/56 (21,4%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,10; 0,96] p=0,0418
Gesamtüberleben, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6933					
I	7/39 (17,9%)	NA [NA; NA]	10/36 (27,8%)	NA [51,42; NA]	0,49 [0,18; 1,28] p=0,1439
II	7/56 (12,5%)	NA [NA; NA]	18/60 (30,0%)	NA [65,15; NA]	0,38 [0,16; 0,90] p=0,0278
III	5/19 (26,3%)	NA [34,10; NA]	8/18 (44,4%)	NA [31,54; NA]	0,66 [0,22; 2,03] p=0,4726
Gesamtüberleben, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,4206					
anomal	2/11 (18,2%)	NA [9,13; NA]	6/15 (40,0%)	49,61 [18,82; NA]	0,34 [0,07; 1,68] p=0,1850

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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]
normal	44/184 (23,9%)	NA [NA; NA]	60/178 (33,7%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,44; 0,97] p=0,0338
Gesamtüberleben, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,0221					
ja	40/184 (21,7%)	NA [NA; NA]	57/171 (33,3%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,40; 0,89] p=0,0116
nein	6/11 (54,5%)	3,22 [0,10; NA]	9/22 (40,9%)	20,86 [2,23; NA]	2,08 [0,73; 5,88] p=0,1681
Gesamtüberleben, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,6077					
anomal	8/51 (15,7%)	NA [NA; NA]	16/55 (29,1%)	NA [65,15; NA]	0,47 [0,20; 1,11] p=0,0848
normal	7/44 (15,9%)	NA [NA; NA]	20/52 (38,5%)	NA [29,90; NA]	0,34 [0,14; 0,81] p=0,0142
Gesamtüberleben, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2262					
Hochrisiko	3/17 (17,6%)	NA [NA; NA]	9/19 (47,4%)	56,87 [2,46; NA]	0,26 [0,07; 0,96] p=0,0432
Standardrisiko	31/138 (22,5%)	NA [NA; NA]	51/147 (34,7%)	NA [65,15; NA]	0,58 [0,37; 0,92] p=0,0188
Gesamtüberleben, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1050					
0	10/90 (11,1%)	NA [NA; NA]	18/71 (25,4%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,18; 0,84] p=0,0163
≥1	36/105 (34,3%)	NA [NA; NA]	48/122 (39,3%)	NA [56,87; NA]	0,82 [0,53; 1,26] p=0,3699

Morbidität

MOD-PFS

Anhang 4-I Tabelle 4-2 Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *MOD-PFS*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [b]	HR [95%-KI] p-Wert [c]
2. Datenschnitt (17.04.2024)					
Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS)					
Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	79/195 (40,5%)	NA [59,34; NA]	118/193 (61,1%)	28,42 [19,84; 42,41]	0,46 [0,35; 0,62] p<0,0001
Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8284					
männlich	45/108 (41,7%)	NA [49,54; NA]	76/117 (65,0%)	22,14 [16,69; 35,55]	0,46 [0,32; 0,67] p<0,0001
weiblich	34/87 (39,1%)	NA [54,47; NA]	42/76 (55,3%)	33,61 [18,66; 57,36]	0,49 [0,31; 0,78] p=0,0024
Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7077					
<65	38/108 (35,2%)	NA [NA; NA]	52/97 (53,6%)	31,11 [19,55; 49,97]	0,44 [0,29; 0,67] p=0,0002
≥65	41/87 (47,1%)	59,66 [29,83; NA]	66/96 (68,8%)	20,86 [16,39; 42,41]	0,51 [0,34; 0,75] p=0,0007
Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1060					
weiß	64/151 (42,4%)	NA [55,29; NA]	87/143 (60,8%)	31,11 [20,27; 44,29]	0,50 [0,36; 0,69] p<0,0001
asiatisch	7/30 (23,3%)	NA [NA; NA]	21/34 (61,8%)	16,33 [7,29; 53,45]	0,25 [0,10; 0,59] p=0,0016
andere	8/14 (57,1%)	53,59 [3,06; NA]	10/16 (62,5%)	24,05 [8,28; NA]	0,83 [0,32; 2,12] p=0,6934
Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2879					
≤65 kg	23/62 (37,1%)	NA [53,59; NA]	49/74 (66,2%)	20,40 [13,44; 33,61]	0,35 [0,21; 0,57] p<0,0001
>65 kg bis 85 kg	42/96 (43,8%)	NA [46,62; NA]	41/74 (55,4%)	23,66 [17,71; 48,89]	0,58 [0,38; 0,90] p=0,0138

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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]
>85 kg	14/37 (37,8%)	NA [46,06; NA]	28/45 (62,2%)	38,21 [14,62; 55,20]	0,47 [0,24; 0,89] p=0,0215
Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS), Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,5954					
Mayo-Stadium I	18/47 (38,3%)	NA [47,18; NA]	22/43 (51,2%)	48,59 [20,27; NA]	0,56 [0,30; 1,04] p=0,0672
Mayo-Stadium II	27/76 (35,5%)	NA [59,34; NA]	50/80 (62,5%)	24,64 [16,69; 48,53]	0,39 [0,24; 0,62] p<0,0001
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	34/72 (47,2%)	59,66 [24,11; NA]	46/70 (65,7%)	20,86 [7,52; 34,10]	0,51 [0,33; 0,80] p=0,0036
Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS), Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,6549					
Liste A	58/147 (39,5%)	NA [59,34; NA]	90/146 (61,6%)	26,74 [18,66; 43,96]	0,45 [0,32; 0,63] p<0,0001
Liste B	21/48 (43,8%)	NA [36,99; NA]	28/47 (59,6%)	31,11 [14,42; 57,69]	0,53 [0,30; 0,94] p=0,0285
Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9943					
<60 ml/min	30/69 (43,5%)	NA [45,14; NA]	44/62 (71,0%)	29,90 [14,06; 43,96]	0,47 [0,29; 0,74] p=0,0013
≥60 ml/min	49/126 (38,9%)	NA [59,66; NA]	74/131 (56,5%)	28,42 [19,55; 46,03]	0,46 [0,32; 0,67] p<0,0001
Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,3278					
ja	57/140 (40,7%)	NA [55,79; NA]	87/137 (63,5%)	21,88 [16,66; 34,10]	0,44 [0,31; 0,61] p<0,0001
nein	22/55 (40,0%)	NA [47,18; NA]	31/56 (55,4%)	42,41 [20,83; 57,10]	0,55 [0,32; 0,96] p=0,0342
Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS), Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7771					
I	13/39 (33,3%)	NA [50,76; NA]	22/36 (61,1%)	20,57 [14,42; 46,03]	0,30 [0,15; 0,60] p=0,0006
II	20/56 (35,7%)	NA [55,29; NA]	35/60 (58,3%)	33,02 [16,33; 56,87]	0,40 [0,23; 0,70] p=0,0012
III	7/19 (36,8%)	59,34 [21,98; NA]	13/18 (72,2%)	45,50 [7,39; 60,26]	0,49 [0,20; 1,24] p=0,1317

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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]
Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS), Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,1597					
anomal	4/11 (36,4%)	NA [7,16; NA]	12/15 (80,0%)	17,74 [4,04; 33,61]	0,20 [0,06; 0,66] p=0,0085
normal	75/184 (40,8%)	NA [59,34; NA]	106/178 (59,6%)	30,23 [20,40; 44,68]	0,50 [0,37; 0,67] p<0,0001
Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS), Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,0386					
ja	72/184 (39,1%)	NA [NA; NA]	106/171 (62,0%)	32,62 [20,83; 44,68]	0,45 [0,34; 0,61] p<0,0001
nein	7/11 (63,6%)	1,73 [0,07; 21,13]	12/22 (54,5%)	3,98 [1,51; 16,69]	1,30 [0,49; 3,42] p=0,5951
Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS), Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,5231					
anomal	18/51 (35,3%)	NA [59,34; NA]	30/55 (54,5%)	34,10 [18,82; 57,10]	0,41 [0,23; 0,75] p=0,0035
normal	13/44 (29,5%)	NA [46,62; NA]	32/52 (61,5%)	20,27 [9,79; 47,93]	0,33 [0,17; 0,63] p=0,0008
Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1938					
Hochrisiko	6/17 (35,3%)	NA [19,35; NA]	15/19 (78,9%)	16,39 [2,46; 44,29]	0,24 [0,09; 0,62] p=0,0033
Standardrisiko	55/138 (39,9%)	NA [59,34; NA]	90/147 (61,2%)	28,42 [18,66; 43,10]	0,46 [0,33; 0,65] p<0,0001
Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (MOD-PFS), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,8502					
0	34/90 (37,8%)	NA [55,29; NA]	40/71 (56,3%)	43,96 [20,40; 55,20]	0,47 [0,30; 0,75] p=0,0015
≥1	45/105 (42,9%)	NA [47,47; NA]	78/122 (63,9%)	20,83 [16,33; 32,62]	0,49 [0,34; 0,70] p=0,0001

Zeit bis zur schweren Organschädigung

Anhang 4-I Tabelle 4-3: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zur schweren Organschädigung*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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]
2. Datenschnitt (17.04.2024)					
Zeit bis zur schweren Organschädigung					
Zeit bis zur schweren Organschädigung, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	3/195 (1,5%)	NA [NA; NA]	11/193 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,22 [0,06; 0,79] p=0,0203
Zeit bis zur schweren Organschädigung, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=1,0000					
weiß	3/151 (2,0%)	NA [NA; NA]	8/143 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,09; 1,22] p=0,0947
asiatisch	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,9985
andere	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/16 (12,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,9978
Zeit bis zur schweren Organschädigung, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,9995					
Liste A	3/147 (2,0%)	NA [NA; NA]	11/146 (7,5%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,07; 0,83] p=0,0253
Liste B	0/48 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
Zeit bis zur schweren Organschädigung, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9912					
ja	3/140 (2,1%)	NA [NA; NA]	7/137 (5,1%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,09; 1,38] p=0,1355
nein	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/56 (7,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,9949
Zeit bis zur schweren Organschädigung, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,5452					
anomal	1/11 (9,1%)	NA [7,16; NA]	2/15 (13,3%)	NA [44,29; NA]	0,49 [0,04; 5,48] p=0,5593
normal	2/184 (1,1%)	NA [NA; NA]	9/178 (5,1%)	NA [NA; NA]	0,19 [0,04; 0,89] p=0,0353

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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]
Zeit bis zur schweren Organschädigung, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9997					
ja	3/184 (1,6%)	NA [NA; NA]	11/171 (6,4%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,06; 0,81] p=0,0228
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
Zeit bis zur schweren Organschädigung, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9922					
Hochrisiko	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/19 (5,3%)	NA [44,29; NA]	NA [NA; NA] p=0,9984
Standardrisiko	3/138 (2,2%)	NA [NA; NA]	8/147 (5,4%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,09; 1,31] p=0,1195
Zeit bis zur schweren Organschädigung, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9932					
0	0/90 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/71 (4,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,9957
≥1	3/105 (2,9%)	NA [NA; NA]	8/122 (6,6%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,10; 1,50] p=0,1719

Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression

Anhang 4-I Tabelle 4-4: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [b]	HR [95%-KI] p-Wert [c]
2. Datenschnitt (17.04.2024)					
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression					
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	41/195 (21,0%)	NA [NA; NA]	63/193 (32,6%)	NA [55,20; NA]	0,49 [0,33; 0,72] p=0,0004
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4422					
männlich	23/108 (21,3%)	NA [NA; NA]	42/117 (35,9%)	NA [37,81; NA]	0,44 [0,26; 0,73] p=0,0017
weiblich	18/87 (20,7%)	NA [NA; NA]	21/76 (27,6%)	NA [57,69; NA]	0,59 [0,31; 1,10] p=0,0965
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9710					
<65	25/108 (23,1%)	NA [NA; NA]	34/97 (35,1%)	NA [38,21; NA]	0,47 [0,28; 0,79] p=0,0040
≥65	16/87 (18,4%)	NA [NA; NA]	29/96 (30,2%)	NA [53,19; NA]	0,49 [0,27; 0,91] p=0,0227
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1773					
weiß	34/151 (22,5%)	NA [NA; NA]	46/143 (32,2%)	NA [55,20; NA]	0,55 [0,35; 0,85] p=0,0079
asiatisch	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	11/34 (32,4%)	NA [14,59; NA]	0,19 [0,05; 0,69] p=0,0117
andere	4/14 (28,6%)	NA [28,55; NA]	6/16 (37,5%)	NA [22,14; NA]	0,68 [0,19; 2,43] p=0,5535
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,5811					
≤65 kg	12/62 (19,4%)	NA [NA; NA]	25/74 (33,8%)	57,69 [42,41; NA]	0,35 [0,17; 0,70] p=0,0031
>65 kg bis 85 kg	21/96 (21,9%)	NA [NA; NA]	24/74 (32,4%)	NA [35,55; NA]	0,55 [0,31; 0,99] p=0,0474
>85 kg	8/37 (21,6%)	NA [NA; NA]	14/45 (31,1%)	NA [46,03; NA]	0,59 [0,25; 1,41] p=0,2347

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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]
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,2627					
Mayo-Stadium I	17/47 (36,2%)	NA [49,54; NA]	16/43 (37,2%)	NA [38,21; NA]	0,78 [0,39; 1,54] p=0,4747
Mayo-Stadium II	15/76 (19,7%)	NA [NA; NA]	31/80 (38,8%)	NA [35,55; NA]	0,40 [0,22; 0,74] p=0,0038
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	9/72 (12,5%)	NA [NA; NA]	16/70 (22,9%)	NA [46,03; NA]	0,37 [0,16; 0,84] p=0,0171
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,9355					
Liste A	28/147 (19,0%)	NA [NA; NA]	43/146 (29,5%)	NA [55,20; NA]	0,48 [0,30; 0,77] p=0,0025
Liste B	13/48 (27,1%)	NA [NA; NA]	20/47 (42,6%)	NA [20,27; NA]	0,51 [0,26; 1,03] p=0,0616
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6614					
<60 ml/min	12/69 (17,4%)	NA [NA; NA]	15/62 (24,2%)	NA [57,36; NA]	0,52 [0,24; 1,12] p=0,0959
≥60 ml/min	29/126 (23,0%)	NA [NA; NA]	48/131 (36,6%)	NA [38,21; NA]	0,47 [0,30; 0,75] p=0,0014
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,0104					
ja	21/140 (15,0%)	NA [NA; NA]	44/137 (32,1%)	NA [47,93; NA]	0,33 [0,20; 0,56] p<0,0001
nein	20/55 (36,4%)	NA [53,91; NA]	19/56 (33,9%)	NA [49,97; NA]	0,93 [0,50; 1,75] p=0,8261
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6719					
I	9/39 (23,1%)	NA [NA; NA]	14/36 (38,9%)	46,03 [19,84; NA]	0,32 [0,14; 0,74] p=0,0080
II	13/56 (23,2%)	NA [NA; NA]	20/60 (33,3%)	NA [43,96; NA]	0,53 [0,26; 1,07] p=0,0764
III	2/19 (10,5%)	NA [59,34; NA]	4/18 (22,2%)	NA [53,19; NA]	0,45 [0,08; 2,49] p=0,3609

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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]
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,1428					
anomal	2/11 (18,2%)	NA [34,92; NA]	8/15 (53,3%)	31,11 [7,39; NA]	0,16 [0,03; 0,78] p=0,0238
normal	39/184 (21,2%)	NA [NA; NA]	55/178 (30,9%)	NA [57,69; NA]	0,53 [0,35; 0,81] p=0,0028
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9757					
ja	40/184 (21,7%)	NA [NA; NA]	58/171 (33,9%)	NA [57,36; NA]	0,49 [0,33; 0,74] p=0,0006
nein	1/11 (9,1%)	NA [8,38; NA]	5/22 (22,7%)	NA [3,81; NA]	0,54 [0,06; 4,71] p=0,5786
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,3958					
anomal	10/51 (19,6%)	NA [NA; NA]	16/55 (29,1%)	NA [37,81; NA]	0,48 [0,22; 1,05] p=0,0666
normal	8/44 (18,2%)	NA [NA; NA]	20/52 (38,5%)	57,69 [16,66; NA]	0,31 [0,14; 0,71] p=0,0055
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5460					
Hochrisiko	5/17 (29,4%)	NA [38,70; NA]	8/19 (42,1%)	32,12 [7,52; NA]	0,34 [0,11; 1,06] p=0,0626
Standardrisiko	29/138 (21,0%)	NA [NA; NA]	48/147 (32,7%)	NA [57,36; NA]	0,48 [0,30; 0,77] p=0,0020
Zeit bis zur hämatologischen Krankheitsprogression, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1435					
0	26/90 (28,9%)	NA [NA; NA]	26/71 (36,6%)	NA [47,93; NA]	0,62 [0,36; 1,08] p=0,0901
≥1	15/105 (14,3%)	NA [NA; NA]	37/122 (30,3%)	NA [46,03; NA]	0,36 [0,20; 0,65] p=0,0008

HemPFS

Anhang 4-I Tabelle 4-5: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *HemPFS*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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]
2. Datenschnitt (17.04.2024)					
Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (HemPFS)					
Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (HemPFS), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	79/195 (40,5%)	NA [59,34; NA]	113/193 (58,5%)	30,59 [20,57; 42,41]	0,49 [0,37; 0,66] p<0,0001
Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (HemPFS), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6789					
männlich	45/108 (41,7%)	NA [49,54; NA]	74/117 (63,2%)	23,66 [17,64; 35,55]	0,47 [0,33; 0,69] p<0,0001
weiblich	34/87 (39,1%)	NA [54,47; NA]	39/76 (51,3%)	43,10 [20,57; 60,26]	0,54 [0,34; 0,85] p=0,0084
Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (HemPFS), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7837					
<65	38/108 (35,2%)	NA [NA; NA]	48/97 (49,5%)	33,02 [20,40; NA]	0,48 [0,31; 0,74] p=0,0008
≥65	41/87 (47,1%)	59,66 [31,28; NA]	65/96 (67,7%)	24,64 [17,18; 42,41]	0,53 [0,35; 0,78] p=0,0014
Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (HemPFS), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0922					
weiß	64/151 (42,4%)	NA [55,29; NA]	84/143 (58,7%)	32,62 [20,83; 44,68]	0,52 [0,37; 0,72] p<0,0001
asiatisch	7/30 (23,3%)	NA [NA; NA]	20/34 (58,8%)	16,33 [7,29; NA]	0,27 [0,11; 0,64] p=0,0028
andere	8/14 (57,1%)	53,59 [3,06; NA]	9/16 (56,3%)	24,05 [8,80; NA]	0,91 [0,35; 2,38] p=0,8453
Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (HemPFS), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2946					
≤65 kg	23/62 (37,1%)	NA [53,59; NA]	48/74 (64,9%)	29,90 [14,59; 36,83]	0,35 [0,21; 0,58] p<0,0001
>65 kg bis 85 kg	42/96 (43,8%)	NA [46,62; NA]	40/74 (54,1%)	23,66 [17,71; 49,61]	0,60 [0,39; 0,93] p=0,0212
>85 kg	14/37 (37,8%)	NA [46,06; NA]	25/45 (55,6%)	46,03 [19,84; NA]	0,53 [0,28; 1,03] p=0,0624

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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]
Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (HemPFS), Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7787					
Mayo-Stadium I	18/47 (38,3%)	NA [47,18; NA]	22/43 (51,2%)	48,59 [20,27; NA]	0,56 [0,30; 1,04] p=0,0647
Mayo-Stadium II	27/76 (35,5%)	NA [59,34; NA]	45/80 (56,3%)	28,42 [17,64; 48,89]	0,43 [0,27; 0,70] p=0,0007
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	34/72 (47,2%)	59,66 [28,55; NA]	46/70 (65,7%)	23,66 [8,80; 34,10]	0,52 [0,33; 0,81] p=0,0039
Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (HemPFS), Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,8538					
Liste A	58/147 (39,5%)	NA [59,34; NA]	85/146 (58,2%)	30,23 [20,57; 44,68]	0,49 [0,35; 0,68] p<0,0001
Liste B	21/48 (43,8%)	NA [36,99; NA]	28/47 (59,6%)	30,59 [14,42; 57,69]	0,53 [0,30; 0,93] p=0,0276
Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (HemPFS), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8339					
<60 ml/min	30/69 (43,5%)	NA [45,14; NA]	42/62 (67,7%)	32,62 [17,71; 43,96]	0,51 [0,32; 0,81] p=0,0046
≥60 ml/min	49/126 (38,9%)	NA [59,66; NA]	71/131 (54,2%)	28,42 [19,55; 47,93]	0,48 [0,34; 0,70] p=0,0001
Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (HemPFS), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,2438					
ja	57/140 (40,7%)	NA [55,79; NA]	84/137 (61,3%)	21,88 [16,69; 34,10]	0,45 [0,32; 0,64] p<0,0001
nein	22/55 (40,0%)	NA [47,18; NA]	29/56 (51,8%)	48,59 [26,74; NA]	0,61 [0,35; 1,06] p=0,0801
Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (HemPFS), Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,5335					
I	13/39 (33,3%)	NA [50,76; NA]	22/36 (61,1%)	20,57 [14,42; 46,03]	0,30 [0,15; 0,60] p=0,0006
II	20/56 (35,7%)	NA [55,29; NA]	33/60 (55,0%)	36,83 [16,46; 56,87]	0,43 [0,25; 0,76] p=0,0036
III	7/19 (36,8%)	59,34 [34,10; NA]	11/18 (61,1%)	48,59 [17,18; NA]	0,59 [0,23; 1,54] p=0,2816

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	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]
Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (HemPFS), Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,1685					
anomal	4/11 (36,4%)	NA [9,13; NA]	12/15 (80,0%)	18,82 [7,36; 33,61]	0,21 [0,07; 0,69] p=0,0096
normal	75/184 (40,8%)	NA [59,34; NA]	101/178 (56,7%)	31,54 [20,83; 46,03]	0,53 [0,39; 0,71] p<0,0001
Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (HemPFS), Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,0608					
ja	72/184 (39,1%)	NA [NA; NA]	101/171 (59,1%)	33,02 [23,66; 46,03]	0,48 [0,35; 0,65] p<0,0001
nein	7/11 (63,6%)	1,73 [0,07; 21,13]	12/22 (54,5%)	3,98 [1,51; 16,69]	1,27 [0,48; 3,33] p=0,6295
Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (HemPFS), Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,3663					
anomal	18/51 (35,3%)	NA [59,34; NA]	27/55 (49,1%)	34,10 [18,82; NA]	0,47 [0,26; 0,87] p=0,0154
normal	13/44 (29,5%)	NA [46,62; NA]	32/52 (61,5%)	20,27 [9,79; 47,93]	0,33 [0,17; 0,63] p=0,0008
Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (HemPFS), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1620					
Hochrisiko	6/17 (35,3%)	NA [19,35; NA]	15/19 (78,9%)	16,39 [2,46; 47,93]	0,24 [0,09; 0,62] p=0,0033
Standardrisiko	55/138 (39,9%)	NA [59,34; NA]	85/147 (57,8%)	30,23 [19,84; 46,03]	0,49 [0,35; 0,69] p<0,0001
Hämatologisches Progressionsfreies Überleben (HemPFS), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,8222					
0	34/90 (37,8%)	NA [55,29; NA]	38/71 (53,5%)	43,96 [24,64; 55,20]	0,50 [0,32; 0,80] p=0,0039
≥1	45/105 (42,9%)	NA [47,47; NA]	75/122 (61,5%)	22,14 [16,69; 33,61]	0,51 [0,35; 0,74] p=0,0004

Erreichen des CHR – RCT

Anhang 4-I Tabelle 4-6 Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Erreichen des CHR – RCT (ergänzend dargestellt)*

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
2. Datenschnitt (17.04.2024)					
Zeit bis zum Erreichen des CHR					
Zeit bis zum Erreichen des CHR, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	124/195 (63,6%)	3,09 [2,76; 3,98]	57/193 (29,5%)	9,69 [5,62; 17,97]	2,51 [1,77; 3,57] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen des CHR, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0022					
männlich	67/108 (62,0%)	2,86 [1,94; 3,84]	32/117 (27,4%)	12,91 [7,39; 20,27]	3,72 [2,36; 5,85] p<0,0001
weiblich	57/87 (65,5%)	3,75 [2,83; 4,73]	25/76 (32,9%)	5,06 [2,79; 11,14]	1,39 [0,86; 2,25] p=0,1735
Zeit bis zum Erreichen des CHR, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6034					
<65	76/108 (70,4%)	3,75 [2,04; 4,73]	36/97 (37,1%)	9,46 [4,73; 18,14]	2,40 [1,57; 3,65] p<0,0001
≥65	48/87 (55,2%)	2,86 [2,00; 3,48]	21/96 (21,9%)	10,41 [5,62; 20,27]	2,74 [1,62; 4,64] p=0,0002
Zeit bis zum Erreichen des CHR, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1955					
weiß	97/151 (64,2%)	2,89 [2,40; 4,67]	44/143 (30,8%)	9,46 [5,13; 17,97]	2,21 [1,53; 3,21] p<0,0001
asiatisch	21/30 (70,0%)	2,92 [1,05; 3,75]	9/34 (26,5%)	12,91 [7,42; 29,70]	5,32 [2,12; 13,34] p=0,0004
andere	6/14 (42,9%)	5,58 [0,99; 8,12]	4/16 (25,0%)	7,39 [0,99; NA]	1,80 [0,50; 6,50] p=0,3677

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
Zeit bis zum Erreichen des CHR, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0927					
≤65 kg	42/62 (67,7%)	3,19 [2,40; 4,67]	17/74 (23,0%)	17,97 [7,42; 29,70]	3,41 [1,84; 6,32] p=0,0001
>65 kg bis 85 kg	58/96 (60,4%)	2,83 [1,97; 3,48]	20/74 (27,0%)	12,91 [4,73; 29,44]	2,96 [1,71; 5,13] p=0,0001
>85 kg	24/37 (64,9%)	4,70 [1,94; 5,62]	20/45 (44,4%)	5,62 [4,47; 9,46]	1,43 [0,79; 2,60] p=0,2423
Zeit bis zum Erreichen des CHR, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0760					
Mayo-Stadium I	27/47 (57,4%)	4,70 [2,92; 6,44]	18/43 (41,9%)	5,49 [2,79; 23,85]	1,84 [0,97; 3,48] p=0,0606
Mayo-Stadium II	51/76 (67,1%)	2,83 [1,97; 4,70]	24/80 (30,0%)	9,46 [5,13; 13,14]	1,92 [1,17; 3,15] p=0,0100
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	46/72 (63,9%)	2,86 [1,94; 3,98]	15/70 (21,4%)	20,01 [5,06; 29,44]	4,47 [2,29; 8,74] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen des CHR, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,9111					
Liste A	91/147 (61,9%)	3,09 [2,40; 3,84]	43/146 (29,5%)	10,41 [5,06; 20,01]	2,65 [1,80; 3,88] p<0,0001
Liste B	33/48 (68,8%)	2,99 [1,94; 4,73]	14/47 (29,8%)	7,39 [5,13; 17,97]	2,07 [1,09; 3,95] p=0,0271
Zeit bis zum Erreichen des CHR, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5433					
<60 ml/min	43/69 (62,3%)	3,75 [2,76; 4,70]	16/62 (25,8%)	11,14 [5,06; 23,85]	2,08 [1,15; 3,75] p=0,0150
≥60 ml/min	81/126 (64,3%)	2,89 [1,94; 4,67]	41/131 (31,3%)	9,46 [5,13; 17,97]	2,65 [1,78; 3,95] p<0,0001

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
Zeit bis zum Erreichen des CHR, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,3065					
ja	93/140 (66,4%)	2,86 [1,97; 3,75]	36/137 (26,3%)	9,69 [5,06; 18,14]	2,76 [1,85; 4,12] p<0,0001
nein	31/55 (56,4%)	4,70 [2,40; 5,85]	21/56 (37,5%)	7,42 [2,79; 20,27]	1,97 [1,09; 3,56] p=0,0240
Zeit bis zum Erreichen des CHR, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,3656					
I	24/39 (61,5%)	2,83 [1,94; 5,85]	9/36 (25,0%)	11,14 [5,13; 29,70]	3,59 [1,52; 8,47] p=0,0034
II	43/56 (76,8%)	2,83 [1,97; 3,15]	20/60 (33,3%)	7,42 [2,79; 22,34]	2,15 [1,25; 3,72] p=0,0059
III	11/19 (57,9%)	5,58 [2,76; 14,09]	7/18 (38,9%)	5,62 [0,99; 42,38]	0,94 [0,34; 2,57] p=0,8988
Zeit bis zum Erreichen des CHR, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,5501					
anomal	7/11 (63,6%)	4,67 [1,05; 12,62]	2/15 (13,3%)	20,91 [17,97; 23,85]	3,37 [0,67; 16,84] p=0,1394
normal	117/184 (63,6%)	2,92 [2,04; 3,84]	55/178 (30,9%)	7,52 [5,13; 12,91]	2,44 [1,75; 3,42] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen des CHR, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9855					
ja	124/184 (67,4%)	3,09 [2,76; 3,98]	56/171 (32,7%)	9,46 [5,49; 13,14]	2,49 [1,79; 3,47] p<0,0001
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/22 (4,5%)	18,14 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
Zeit bis zum Erreichen des CHR, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,1778					
anomal	32/51 (62,7%)	2,00 [1,05; 4,67]	17/55 (30,9%)	17,97 [5,49; 29,44]	3,92 [2,04; 7,51] p<0,0001
normal	27/44 (61,4%)	3,29 [2,00; 4,73]	17/52 (32,7%)	7,39 [3,71; 20,01]	2,23 [1,16; 4,30] p=0,0163

Subgruppe	D-VCd	VCd	D-VCd vs. VCd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	OR [95%-KI] p-Wert [b]	RR [95%-KI] p-Wert [b]	RD [95%-KI] p-Wert [b]
Zeit bis zum Erreichen des CHR, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8133					
Hochrisiko	10/17 (58,8%)	5,55 [1,91; 8,48]	3/19 (15,8%)	18,14 [9,46; 22,34]	3,05 [0,80; 11,68] p=0,1040
Standardrisiko	89/138 (64,5%)	3,19 [2,79; 4,27]	48/147 (32,7%)	9,69 [5,13; 13,14]	2,40 [1,66; 3,46] p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen des CHR, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1785					
0	56/90 (62,2%)	4,27 [2,89; 5,58]	25/71 (35,2%)	7,42 [4,60; 17,97]	2,03 [1,24; 3,32] p=0,0048
≥1	68/105 (64,8%)	2,83 [1,91; 3,29]	32/122 (26,2%)	11,17 [5,62; 20,01]	3,01 [1,93; 4,69] p<0,0001

Erreichen des Organansprechens - RCT

Anhang 4-I Tabelle 4-7: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Erreichen des Organansprechens - RCT*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	HR [95%-KI] p-Wert [c]
2. Datenschnitt (17.04.2024)					
Erreichen des kardialen Ansprechens					
Erreichen des kardialen Ansprechens, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	75/195 (38,5%)	7,42 [4,67; 9,96]	49/193 (25,4%)	NA [11,37; NA]	1,92 [1,32; 2,79] p=0,0006
Erreichen des kardialen Ansprechens, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3528					
männlich	36/108 (33,3%)	9,07 [7,39; 13,31]	27/117 (23,1%)	NA [11,76; NA]	1,62 [0,98; 2,67] p=0,0606
weiblich	39/87 (44,8%)	4,67 [2,89; 8,12]	22/76 (28,9%)	20,27 [5,16; NA]	2,20 [1,30; 3,73] p=0,0033
Erreichen des kardialen Ansprechens, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2834					
<65	39/108 (36,1%)	5,55 [3,78; 9,07]	20/97 (20,6%)	NA [11,11; NA]	2,29 [1,33; 3,94] p=0,0028
≥65	36/87 (41,4%)	9,23 [7,42; 13,31]	29/96 (30,2%)	NA [7,49; NA]	1,58 [0,97; 2,58] p=0,0674
Erreichen des kardialen Ansprechens, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2537					
weiß	61/151 (40,4%)	7,49 [4,67; 11,27]	40/143 (28,0%)	20,27 [8,38; NA]	1,67 [1,12; 2,49] p=0,0123
asiatisch	10/30 (33,3%)	4,57 [2,20; 11,27]	5/34 (14,7%)	NA [9,00; NA]	4,13 [1,40; 12,22] p=0,0104
andere	4/14 (28,6%)	7,52 [1,94; NA]	4/16 (25,0%)	NA [3,84; NA]	1,57 [0,39; 6,36] p=0,5263
Erreichen des kardialen Ansprechens, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0930					
≤65 kg	28/62 (45,2%)	4,63 [2,92; 8,48]	16/74 (21,6%)	NA [11,37; NA]	2,84 [1,53; 5,28] p=0,0010

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	HR [95%-KI] p-Wert [c]
>65 kg bis 85 kg	39/96 (40,6%)	7,42 [4,67; 9,96]	21/74 (28,4%)	NA [4,73; NA]	1,69 [0,99; 2,87] p=0,0551
>85 kg	8/37 (21,6%)	12,98 [4,63; NA]	12/45 (26,7%)	14,59 [4,96; NA]	0,91 [0,37; 2,23] p=0,8410
Erreichen des kardialen Ansprechens, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8315					
Mayo-Stadium I	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
Mayo-Stadium II	40/76 (52,6%)	5,55 [3,78; 9,27]	27/80 (33,8%)	12,88 [6,21; NA]	1,76 [1,08; 2,88] p=0,0236
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	35/72 (48,6%)	8,48 [5,68; 12,98]	22/70 (31,4%)	NA [11,11; NA]	1,98 [1,16; 3,38] p=0,0124
Erreichen des kardialen Ansprechens, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,3855					
Liste A	53/147 (36,1%)	7,49 [4,57; 11,27]	33/146 (22,6%)	NA [12,19; NA]	2,04 [1,32; 3,16] p=0,0014
Liste B	22/48 (45,8%)	5,55 [3,75; 11,43]	16/47 (34,0%)	9,00 [3,94; NA]	1,46 [0,76; 2,78] p=0,2552
Erreichen des kardialen Ansprechens, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4425					
<60 ml/min	28/69 (40,6%)	9,27 [5,58; 16,82]	14/62 (22,6%)	NA [15,97; NA]	2,44 [1,28; 4,65] p=0,0069
≥60 ml/min	47/126 (37,3%)	5,68 [3,78; 9,07]	35/131 (26,7%)	12,88 [7,49; NA]	1,69 [1,09; 2,62] p=0,0195
Erreichen des kardialen Ansprechens, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9754					
ja	74/140 (52,9%)	7,42 [4,63; 9,23]	48/137 (35,0%)	20,27 [9,00; NA]	1,82 [1,26; 2,62] p=0,0013

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	HR [95%-KI] p-Wert [c]
nein	1/55 (1,8%)	NA [16,82; NA]	1/56 (1,8%)	NA [7,39; NA]	1,87 [0,12; 29,96] p=0,6580
Erreichen des kardialen Ansprechens, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8826					
I	20/39 (51,3%)	5,55 [2,83; 11,27]	11/36 (30,6%)	11,11 [4,21; NA]	1,68 [0,80; 3,53] p=0,1695
II	19/56 (33,9%)	7,42 [3,94; 13,86]	11/60 (18,3%)	NA [8,38; NA]	2,29 [1,08; 4,84] p=0,0308
III	7/19 (36,8%)	12,88 [3,75; NA]	3/18 (16,7%)	NA [0,92; NA]	1,97 [0,51; 7,64] p=0,3280
Erreichen des kardialen Ansprechens, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,6489					
anomal	2/11 (18,2%)	NA [0,99; NA]	4/15 (26,7%)	NA [1,97; NA]	1,29 [0,23; 7,13] p=0,7693
normal	73/184 (39,7%)	7,42 [4,63; 9,96]	45/178 (25,3%)	NA [11,37; NA]	1,92 [1,32; 2,79] p=0,0006
Erreichen des kardialen Ansprechens, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9798					
ja	75/184 (40,8%)	7,42 [4,63; 9,27]	47/171 (27,5%)	25,53 [11,11; NA]	1,89 [1,31; 2,73] p=0,0007
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/22 (9,1%)	NA [0,99; NA]	NA [NA; NA] p=0,9974
Erreichen des kardialen Ansprechens, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,5088					
anomal	23/51 (45,1%)	7,42 [3,78; 9,27]	19/55 (34,5%)	11,76 [4,67; NA]	1,39 [0,76; 2,56] p=0,2897
normal	11/44 (25,0%)	10,25 [2,79; NA]	11/52 (21,2%)	NA [11,37; NA]	1,93 [0,83; 4,46] p=0,1240
Erreichen des kardialen Ansprechens, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8040					

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	HR [95%-KI] p-Wert [c]
Hochrisiko	8/17 (47,1%)	8,48 [1,91; NA]	3/19 (15,8%)	NA [0,99; NA]	1,40 [0,37; 5,28] p=0,6245
Standardrisiko	52/138 (37,7%)	7,52 [4,04; 11,27]	43/147 (29,3%)	25,53 [11,11; NA]	1,76 [1,17; 2,63] p=0,0064
Erreichen des kardialen Ansprechens, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9955					
0	31/90 (34,4%)	4,63 [3,06; 9,96]	18/71 (25,4%)	11,11 [4,67; NA]	1,85 [1,03; 3,32] p=0,0395
≥1	44/105 (41,9%)	8,48 [7,39; 12,98]	31/122 (25,4%)	NA [12,88; NA]	1,86 [1,17; 2,95] p=0,0085
Erreichen des renalen Ansprechens					
Erreichen des renalen Ansprechens, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	96/195 (49,2%)	2,40 [1,91; 4,63]	55/193 (28,5%)	18,46 [11,76; NA]	2,38 [1,69; 3,35] p<0,0001
Erreichen des renalen Ansprechens, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1958					
männlich	49/108 (45,4%)	2,23 [1,91; 4,63]	32/117 (27,4%)	14,75 [4,67; NA]	1,95 [1,24; 3,06] p=0,0036
weiblich	47/87 (54,0%)	2,83 [1,12; 5,68]	23/76 (30,3%)	NA [11,37; NA]	3,18 [1,92; 5,26] p<0,0001
Erreichen des renalen Ansprechens, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6966					
<65	56/108 (51,9%)	2,40 [1,15; 4,73]	30/97 (30,9%)	14,36 [8,28; NA]	2,35 [1,50; 3,67] p=0,0002
≥65	40/87 (46,0%)	2,23 [1,25; 5,68]	25/96 (26,0%)	NA [11,11; NA]	2,58 [1,56; 4,28] p=0,0002
Erreichen des renalen Ansprechens, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2852					
weiß	71/151 (47,0%)	2,83 [1,28; 4,73]	41/143 (28,7%)	NA [14,36; NA]	2,60 [1,76; 3,82] p<0,0001

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	HR [95%-KI] p-Wert [c]
asiatisch	19/30 (63,3%)	2,00 [0,99; 4,01]	13/34 (38,2%)	7,36 [1,05; 14,69]	1,71 [0,83; 3,49] p=0,1429
andere	6/14 (42,9%)	2,99 [0,95; NA]	1/16 (6,3%)	NA [4,67; NA]	5,74 [0,69; 48,06] p=0,1071
Erreichen des renalen Ansprechens, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9385					
≤65 kg	33/62 (53,2%)	2,00 [1,05; 5,82]	21/74 (28,4%)	NA [6,80; NA]	2,53 [1,46; 4,38] p=0,0010
>65 kg bis 85 kg	47/96 (49,0%)	2,10 [1,12; 4,63]	21/74 (28,4%)	11,37 [4,67; NA]	2,25 [1,34; 3,78] p=0,0022
>85 kg	16/37 (43,2%)	4,63 [1,28; 9,27]	13/45 (28,9%)	NA [11,76; NA]	2,41 [1,15; 5,04] p=0,0200
Erreichen des renalen Ansprechens, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,3699					
I	32/47 (68,1%)	2,81 [1,91; 4,67]	20/43 (46,5%)	14,69 [7,36; NA]	2,61 [1,47; 4,63] p=0,0010
II	36/76 (47,4%)	3,75 [1,15; 8,15]	24/80 (30,0%)	14,78 [3,78; NA]	2,00 [1,19; 3,37] p=0,0085
IIIa/IIIb	28/72 (38,9%)	1,91 [1,02; 4,76]	11/70 (15,7%)	NA [11,37; NA]	3,55 [1,75; 7,17] p=0,0004
Erreichen des renalen Ansprechens, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,4245					
Liste A	69/147 (46,9%)	2,40 [1,28; 4,67]	39/146 (26,7%)	42,15 [14,09; NA]	2,68 [1,80; 3,98] p<0,0001
Liste B	27/48 (56,3%)	2,00 [1,05; 5,82]	16/47 (34,0%)	9,00 [4,63; NA]	1,93 [1,04; 3,60] p=0,0382
Erreichen des renalen Ansprechens, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4999					
<60 ml/min	36/69 (52,2%)	2,23 [1,25; 7,42]	18/62 (29,0%)	NA [7,46; NA]	2,79 [1,58; 4,95] p=0,0004

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	HR [95%-KI] p-Wert [c]
≥60 ml/min	60/126 (47,6%)	2,60 [1,22; 4,63]	37/131 (28,2%)	14,69 [9,00; NA]	2,28 [1,51; 3,45] p<0,0001
Erreichen des renalen Ansprechens, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,1837					
ja	59/140 (42,1%)	2,83 [1,15; 5,65]	25/137 (18,2%)	NA [12,19; NA]	3,03 [1,89; 4,85] p<0,0001
nein	37/55 (67,3%)	2,32 [1,77; 4,01]	30/56 (53,6%)	14,09 [5,75; 24,21]	2,10 [1,29; 3,43] p=0,0030
Erreichen des renalen Ansprechens, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,1048					
I	33/39 (84,6%)	1,94 [1,02; 5,62]	19/36 (52,8%)	12,19 [2,20; NA]	1,89 [1,07; 3,34] p=0,0280
II	48/56 (85,7%)	2,10 [1,25; 4,63]	25/60 (41,7%)	NA [14,09; NA]	3,58 [2,19; 5,84] p<0,0001
III	12/19 (63,2%)	5,82 [1,91; 11,14]	11/18 (61,1%)	3,30 [1,02; NA]	1,27 [0,56; 2,89] p=0,5670
Erreichen des renalen Ansprechens, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,1994					
anomal	4/11 (36,4%)	2,00 [0,95; NA]	2/15 (13,3%)	NA [4,63; NA]	6,57 [1,16; 37,26] p=0,0334
normal	92/184 (50,0%)	2,40 [1,91; 4,63]	53/178 (29,8%)	14,78 [11,11; NA]	2,31 [1,65; 3,25] p<0,0001
Erreichen des renalen Ansprechens, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9991					
ja	96/184 (52,2%)	2,10 [1,91; 4,01]	55/171 (32,2%)	14,78 [9,23; NA]	2,45 [1,75; 3,43] p<0,0001
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
Erreichen des renalen Ansprechens, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,4376					

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	HR [95%-KI] p-Wert [c]
anomal	25/51 (49,0%)	2,23 [1,05; 9,27]	15/55 (27,3%)	14,78 [6,04; NA]	2,44 [1,28; 4,65] p=0,0067
normal	19/44 (43,2%)	4,01 [1,08; 7,42]	19/52 (36,5%)	11,76 [2,83; NA]	1,73 [0,91; 3,28] p=0,0920
Erreichen des renalen Ansprechens, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3081					
Hochrisiko	10/17 (58,8%)	2,00 [0,99; 4,63]	5/19 (26,3%)	NA [1,05; NA]	3,37 [1,11; 10,22] p=0,0323
Standardrisiko	63/138 (45,7%)	2,86 [1,91; 5,68]	44/147 (29,9%)	14,78 [11,11; NA]	2,09 [1,42; 3,07] p=0,0002
Erreichen des renalen Ansprechens, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1583					
0	54/90 (60,0%)	2,10 [1,15; 4,63]	20/71 (28,2%)	NA [9,23; NA]	3,18 [1,89; 5,37] p<0,0001
≥1	42/105 (40,0%)	2,86 [1,77; 9,27]	35/122 (28,7%)	18,46 [8,28; NA]	1,95 [1,24; 3,06] p=0,0036

Erreichen der Organprogression - RCT

Anhang 4-I Tabelle 4-8: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Erreichen der Organprogression – RCT*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	HR [95%-KI] p-Wert [c]
2. Datenschnitt (17.04.2024)					
Erreichen der kardialen Progression					
Erreichen der kardialen Progression, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	58/195 (29,7%)	48,46 [38,70; NA]	60/193 (31,1%)	26,02 [17,74; 40,08]	0,60 [0,41; 0,88] p=0,0086
Erreichen der kardialen Progression, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1520					
männlich	34/108 (31,5%)	47,64 [25,79; NA]	32/117 (27,4%)	34,86 [16,95; NA]	0,83 [0,50; 1,35] p=0,4481
weiblich	24/87 (27,6%)	NA [33,15; NA]	28/76 (36,8%)	22,14 [7,39; 40,67]	0,51 [0,29; 0,90] p=0,0187
Erreichen der kardialen Progression, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6738					
<65	24/108 (22,2%)	NA [47,64; NA]	28/97 (28,9%)	40,08 [16,33; NA]	0,65 [0,37; 1,13] p=0,1248
≥65	34/87 (39,1%)	40,77 [22,14; 48,46]	32/96 (33,3%)	21,06 [13,14; 32,95]	0,66 [0,40; 1,09] p=0,1025
Erreichen der kardialen Progression, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3801					
weiß	46/151 (30,5%)	48,03 [36,44; NA]	44/143 (30,8%)	26,25 [16,95; NA]	0,71 [0,46; 1,07] p=0,1047
asiatisch	6/30 (20,0%)	NA [22,14; NA]	10/34 (29,4%)	24,97 [2,83; NA]	0,43 [0,15; 1,22] p=0,1135
andere	6/14 (42,9%)	20,07 [1,02; 48,46]	6/16 (37,5%)	23,89 [1,02; NA]	1,04 [0,32; 3,44] p=0,9464
Erreichen der kardialen Progression, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1018					
≤65 kg	19/62 (30,6%)	NA [31,70; NA]	27/74 (36,5%)	17,74 [3,75; 34,86]	0,49 [0,27; 0,89] p=0,0196

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	HR [95%-KI] p-Wert [c]
>65 kg bis 85 kg	26/96 (27,1%)	NA [37,55; NA]	21/74 (28,4%)	32,95 [16,23; NA]	0,68 [0,38; 1,21] p=0,1892
>85 kg	13/37 (35,1%)	42,81 [9,30; NA]	12/45 (26,7%)	40,08 [20,20; NA]	1,23 [0,55; 2,74] p=0,6101
Erreichen der kardialen Progression, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8371					
Mayo-Stadium I	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
Mayo-Stadium II	21/76 (27,6%)	NA [47,64; NA]	29/80 (36,3%)	26,25 [20,20; NA]	0,53 [0,30; 0,94] p=0,0298
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	37/72 (51,4%)	38,70 [22,14; 46,36]	31/70 (44,3%)	16,95 [4,53; 26,71]	0,66 [0,40; 1,08] p=0,0959
Erreichen der kardialen Progression, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,5607					
Liste A	42/147 (28,6%)	NA [36,44; NA]	44/146 (30,1%)	32,95 [17,74; NA]	0,74 [0,48; 1,14] p=0,1777
Liste B	16/48 (33,3%)	48,03 [31,70; NA]	16/47 (34,0%)	22,14 [12,91; 26,71]	0,47 [0,23; 0,98] p=0,0431
Erreichen der kardialen Progression, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8470					
<60 ml/min	26/69 (37,7%)	37,55 [15,74; NA]	23/62 (37,1%)	16,69 [2,83; 36,20]	0,66 [0,37; 1,17] p=0,1530
≥60 ml/min	32/126 (25,4%)	NA [42,12; NA]	37/131 (28,2%)	32,95 [21,06; NA]	0,64 [0,40; 1,04] p=0,0727
Erreichen der kardialen Progression, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9821					
ja	58/140 (41,4%)	48,03 [37,55; NA]	58/137 (42,3%)	24,97 [16,69; 40,08]	0,65 [0,45; 0,95] p=0,0246

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	HR [95%-KI] p-Wert [c]
nein	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/56 (3,6%)	34,86 [2,73; NA]	NA [NA; NA] p=0,9983
Erreichen der kardialen Progression, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7154					
I	8/39 (20,5%)	NA [36,44; NA]	7/36 (19,4%)	40,08 [12,91; NA]	0,56 [0,20; 1,57] p=0,2681
II	19/56 (33,9%)	44,81 [15,74; NA]	17/60 (28,3%)	17,74 [7,52; NA]	0,80 [0,41; 1,56] p=0,5099
III	5/19 (26,3%)	NA [1,15; NA]	6/18 (33,3%)	2,83 [0,89; NA]	0,48 [0,14; 1,57] p=0,2235
Erreichen der kardialen Progression, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,1630					
anomal	1/11 (9,1%)	NA [1,91; NA]	7/15 (46,7%)	16,95 [1,02; NA]	0,21 [0,03; 1,73] p=0,1464
normal	57/184 (31,0%)	48,03 [37,55; NA]	53/178 (29,8%)	26,25 [20,20; 40,67]	0,73 [0,50; 1,06] p=0,1021
Erreichen der kardialen Progression, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9840					
ja	58/184 (31,5%)	48,46 [38,70; NA]	56/171 (32,7%)	26,02 [17,74; 40,08]	0,68 [0,47; 0,99] p=0,0447
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/22 (18,2%)	NA [1,25; NA]	NA [NA; NA] p=0,9967
Erreichen der kardialen Progression, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,3906					
anomal	16/51 (31,4%)	NA [22,14; NA]	13/55 (23,6%)	40,08 [20,20; NA]	0,90 [0,43; 1,89] p=0,7772
normal	13/44 (29,5%)	44,81 [18,59; NA]	19/52 (36,5%)	17,74 [3,75; NA]	0,65 [0,31; 1,33] p=0,2372
Erreichen der kardialen Progression, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8172					

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	HR [95%-KI] p-Wert [c]
Hochrisiko	5/17 (29,4%)	26,94 [13,08; NA]	5/19 (26,3%)	16,95 [1,05; NA]	0,62 [0,17; 2,22] p=0,4598
Standardrisiko	40/138 (29,0%)	NA [40,77; NA]	48/147 (32,7%)	26,25 [16,33; 40,67]	0,64 [0,41; 0,97] p=0,0369
Erreichen der kardialen Progression, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5944					
0	19/90 (21,1%)	NA [31,70; NA]	16/71 (22,5%)	40,08 [22,14; NA]	0,77 [0,39; 1,51] p=0,4472
≥1	39/105 (37,1%)	46,36 [33,15; NA]	44/122 (36,1%)	20,50 [12,91; 36,20]	0,65 [0,42; 1,01] p=0,0554
Erreichen der renalen Progression					
Erreichen der renalen Progression, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	40/195 (20,5%)	NA [53,39; NA]	46/193 (23,8%)	32,53 [16,33; NA]	0,51 [0,33; 0,80] p=0,0029
Erreichen der renalen Progression, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2997					
männlich	20/108 (18,5%)	NA [43,30; NA]	21/117 (17,9%)	NA [16,33; NA]	0,69 [0,37; 1,27] p=0,2299
weiblich	20/87 (23,0%)	NA [44,62; NA]	25/76 (32,9%)	25,82 [9,17; NA]	0,46 [0,26; 0,84] p=0,0114
Erreichen der renalen Progression, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0194					
<65	17/108 (15,7%)	NA [NA; NA]	25/97 (25,8%)	22,18 [9,30; NA]	0,37 [0,20; 0,69] p=0,0018
≥65	23/87 (26,4%)	46,06 [25,95; NA]	21/96 (21,9%)	52,24 [15,11; NA]	0,93 [0,52; 1,69] p=0,8175
Erreichen der renalen Progression, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5118					
weiß	31/151 (20,5%)	NA [53,39; NA]	35/143 (24,5%)	52,24 [19,78; NA]	0,59 [0,36; 0,96] p=0,0354

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	HR [95%-KI] p-Wert [c]
asiatisch	4/30 (13,3%)	NA [34,99; NA]	6/34 (17,6%)	NA [7,39; NA]	0,42 [0,12; 1,50] p=0,1807
andere	5/14 (35,7%)	37,06 [0,99; NA]	5/16 (31,3%)	1,05 [0,95; 12,95]	0,28 [0,07; 1,17] p=0,0813
Erreichen der renalen Progression, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6024					
≤65 kg	12/62 (19,4%)	NA [38,57; NA]	20/74 (27,0%)	19,78 [9,17; NA]	0,43 [0,21; 0,90] p=0,0251
>65 kg bis 85 kg	20/96 (20,8%)	NA [47,87; NA]	14/74 (18,9%)	57,10 [16,33; NA]	0,76 [0,38; 1,51] p=0,4367
>85 kg	8/37 (21,6%)	NA [33,45; NA]	12/45 (26,7%)	52,24 [9,30; NA]	0,58 [0,24; 1,43] p=0,2362
Erreichen der renalen Progression, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0288					
I	9/47 (19,1%)	NA [53,39; NA]	13/43 (30,2%)	NA [16,39; NA]	0,46 [0,20; 1,08] p=0,0758
II	14/76 (18,4%)	NA [47,87; NA]	25/80 (31,3%)	19,78 [7,39; 57,10]	0,34 [0,17; 0,66] p=0,0014
IIIa/IIIb	17/72 (23,6%)	38,57 [8,38; NA]	8/70 (11,4%)	NA [12,52; NA]	1,43 [0,61; 3,31] p=0,4079
Erreichen der renalen Progression, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0431					
Liste A	30/147 (20,4%)	NA [46,06; NA]	41/146 (28,1%)	19,78 [12,95; 57,10]	0,45 [0,28; 0,71] p=0,0008
Liste B	10/48 (20,8%)	NA [38,57; NA]	5/47 (10,6%)	NA [25,82; NA]	1,55 [0,53; 4,57] p=0,4274
Erreichen der renalen Progression, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9025					
<60 ml/min	19/69 (27,5%)	NA [25,95; NA]	21/62 (33,9%)	32,53 [9,17; NA]	0,60 [0,32; 1,11] p=0,1047

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	HR [95%-KI] p-Wert [c]
≥60 ml/min	21/126 (16,7%)	NA [53,39; NA]	25/131 (19,1%)	NA [19,78; NA]	0,55 [0,30; 0,98] p=0,0434
Erreichen der renalen Progression, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,6711					
ja	30/140 (21,4%)	NA [37,88; NA]	29/137 (21,2%)	16,33 [9,30; NA]	0,57 [0,34; 0,96] p=0,0353
nein	10/55 (18,2%)	NA [NA; NA]	17/56 (30,4%)	57,10 [29,50; NA]	0,44 [0,20; 0,96] p=0,0404
Erreichen der renalen Progression, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0128					
I	13/39 (33,3%)	NA [43,30; NA]	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	2,54 [0,72; 8,98] p=0,1473
II	20/56 (35,7%)	NA [38,57; NA]	31/60 (51,7%)	16,33 [9,17; 32,53]	0,41 [0,23; 0,72] p=0,0022
III	5/19 (26,3%)	NA [12,81; NA]	12/18 (66,7%)	9,23 [1,91; NA]	0,35 [0,12; 1,01] p=0,0524
Erreichen der renalen Progression, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,9137					
anomal	2/11 (18,2%)	NA [0,99; NA]	4/15 (26,7%)	15,11 [1,84; NA]	0,87 [0,16; 4,76] p=0,8712
normal	38/184 (20,7%)	NA [53,39; NA]	42/178 (23,6%)	32,53 [16,39; NA]	0,56 [0,36; 0,87] p=0,0105
Erreichen der renalen Progression, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,6054					
ja	39/184 (21,2%)	NA [53,39; NA]	45/171 (26,3%)	32,53 [16,33; NA]	0,56 [0,36; 0,86] p=0,0087
nein	1/11 (9,1%)	NA [7,39; NA]	1/22 (4,5%)	NA [0,95; NA]	NA [NA; NA] p=0,9985
Erreichen der renalen Progression, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,4216					

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	HR [95%-KI] p-Wert [c]
anomal	12/51 (23,5%)	NA [33,45; NA]	12/55 (21,8%)	57,10 [9,30; NA]	0,78 [0,35; 1,74] p=0,5438
normal	8/44 (18,2%)	NA [11,17; NA]	14/52 (26,9%)	25,82 [7,39; NA]	0,49 [0,20; 1,17] p=0,1089
Erreichen der renalen Progression, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0966					
Hochrisiko	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	5/19 (26,3%)	16,39 [1,91; NA]	0,12 [0,01; 1,04] p=0,0543
Standardrisiko	33/138 (23,9%)	NA [43,30; NA]	34/147 (23,1%)	52,24 [19,78; NA]	0,76 [0,47; 1,22] p=0,2528
Erreichen der renalen Progression, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5215					
0	22/90 (24,4%)	NA [46,06; NA]	15/71 (21,1%)	NA [57,10; NA]	0,73 [0,38; 1,41] p=0,3496
≥1	18/105 (17,1%)	NA [37,88; NA]	31/122 (25,4%)	22,18 [13,67; NA]	0,51 [0,29; 0,92] p=0,0250
Erreichen der hepatischen Progression					
Erreichen der hepatischen Progression, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	7/195 (3,6%)	NA [6,24; NA]	5/193 (2,6%)	NA [6,37; NA]	1,46 [0,33; 6,43] p=0,6165
Erreichen der hepatischen Progression, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=NA					
ja	7/184 (3,8%)	NA [6,24; NA]	5/171 (2,9%)	NA [6,37; NA]	1,13 [0,35; 3,60] p=0,8396
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
Erreichen der hepatischen Progression, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9945					
Hochrisiko	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/19 (10,5%)	9,23 [4,83; NA]	NA [NA; NA] p=0,9988

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	HR [95%-KI] p-Wert [c]
Standardrisiko	7/138 (5,1%)	19,38 [2,92; NA]	3/147 (2,0%)	NA [6,37; NA]	2,06 [0,53; 8,04] p=0,2974

EQ-5D VAS

Anhang 4-I Tabelle 4-9: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EQ-5D VAS*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
EQ-5D VAS – Verbesserung – Schwellenwert ≥15 Punkte								
EQ-5D VAS – Verbesserung – Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	83/195 (42,6%)	23,00 [11,20; NA]	56/193 (29,0%)	46,75 [28,55; NA]	1,83 [1,20; 2,79] p=0,0052	1,47 [1,12; 1,93] p=0,0060	13,50% [4,10%; 22,90%] p=0,0047	1,44 [1,02; 2,04] p=0,0403
EQ-5D VAS – Verbesserung – Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6514								
männlich	44/108 (40,7%)	27,66 [7,88; NA]	33/117 (28,2%)	47,84 [25,82; NA]	1,75 [1,00; 3,05] p=0,0482	1,44 [1,00; 2,09] p=0,0501	12,50% [0,20%; 24,90%] p=0,0465	1,48 [0,94; 2,33] p=0,0886
weiblich	39/87 (44,8%)	23,00 [12,95; NA]	23/76 (30,3%)	46,75 [22,57; NA]	1,87 [0,98; 3,57] p=0,0568	1,48 [0,98; 2,24] p=0,0624	14,60% [-0,10%; 29,30%] p=0,0520	1,25 [0,74; 2,09] p=0,4042
EQ-5D VAS – Verbesserung – Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1522								
<65	49/108 (45,4%)	24,15 [13,04; NA]	33/97 (34,0%)	40,64 [24,44; NA]	1,61 [0,92; 2,84] p=0,0985	1,33 [0,94; 1,89] p=0,1028	11,30% [-2,00%; 24,70%] p=0,0946	1,12 [0,72; 1,74] p=0,6165
≥65	34/87 (39,1%)	11,20 [5,68; NA]	23/96 (24,0%)	NA [31,57; NA]	2,04 [1,08; 3,85] p=0,0278	1,63 [1,05; 2,54] p=0,0302	15,10% [1,80%; 28,50%] p=0,0263	1,90 [1,12; 3,23] p=0,0177

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
EQ-5D VAS – Verbesserung – Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1094								
weiß	67/151 (44,4%)	19,88 [11,14; NA]	38/143 (26,6%)	46,75 [26,81; NA]	2,20 [1,35; 3,60] p=0,0015	1,67 [1,21; 2,31] p=0,0020	17,80% [7,10%; 28,50%] p=0,0012	1,60 [1,08; 2,39] p=0,0204
asiatisch	10/30 (33,3%)	NA [5,65; NA]	12/34 (35,3%)	NA [2,83; NA]	0,92 [0,33; 2,58] p=0,8701	0,94 [0,48; 1,86] p=0,8693	-2,00% [-25,30%; 21,30%] p=0,8690	0,78 [0,34; 1,82] p=0,5693
andere	6/14 (42,9%)	2,83 [0,99; NA]	6/16 (37,5%)	47,84 [3,78; NA]	1,25 [0,29; 5,41] p=0,7689	1,14 [0,48; 2,74] p=0,7649	5,40% [-29,80%; 40,50%] p=0,7651	2,82 [0,84; 9,44] p=0,0925
EQ-5D VAS – Verbesserung – Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0628								
≤65 kg	27/62 (43,5%)	23,00 [4,73; NA]	21/74 (28,4%)	NA [22,57; NA]	1,95 [0,95; 3,97] p=0,0662	1,53 [0,97; 2,43] p=0,0679	15,20% [-0,90%; 31,20%] p=0,0641	1,41 [0,80; 2,51] p=0,2368
>65 kg bis 85 kg	37/96 (38,5%)	65,58 [11,14; NA]	26/74 (35,1%)	31,57 [21,16; 47,84]	1,16 [0,62; 2,17] p=0,6494	1,10 [0,74; 1,64] p=0,6499	3,40% [-11,20%; 18,00%] p=0,6474	0,98 [0,59; 1,62] p=0,9319
>85 kg	19/37 (51,4%)	11,20 [2,83; NA]	9/45 (20,0%)	NA [33,22; NA]	4,22 [1,59; 11,19] p=0,0031	2,57 [1,32; 4,98] p=0,0053	31,40% [11,50%; 51,20%] p=0,0020	3,06 [1,38; 6,78] p=0,0057

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
EQ-5D VAS – Verbesserung – Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,3563								
Mayo-Stadium I	15/47 (31,9%)	NA [23,16; NA]	14/43 (32,6%)	42,48 [25,82; NA]	0,97 [0,40; 2,35] p=0,9483	0,98 [0,54; 1,78] p=0,9480	-0,60% [-20,00%; 18,70%] p=0,9480	0,89 [0,43; 1,84] p=0,7420
Mayo-Stadium II	38/76 (50,0%)	13,04 [5,91; 46,19]	26/80 (32,5%)	NA [24,51; NA]	2,08 [1,08; 3,97] p=0,0268	1,54 [1,04; 2,27] p=0,0294	17,50% [2,30%; 32,70%] p=0,0242	1,55 [0,94; 2,55] p=0,0862
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	30/72 (41,7%)	18,46 [5,58; NA]	16/70 (22,9%)	40,64 [21,16; NA]	2,41 [1,16; 5,00] p=0,0170	1,82 [1,09; 3,04] p=0,0210	18,80% [3,80%; 33,90%] p=0,0143	1,64 [0,89; 3,04] p=0,1140
EQ-5D VAS – Verbesserung – Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=NA								
Liste B	29/48 (60,4%)	8,41 [2,79; 20,70]	18/47 (38,3%)	25,82 [11,53; NA]	2,46 [1,08; 5,61] p=0,0320	1,58 [1,03; 2,42] p=0,0373	22,10% [2,50%; 41,70%] p=0,0270	1,78 [0,99; 3,21] p=0,0546
Liste A	54/147 (36,7%)	65,58 [19,12; NA]	38/146 (26,0%)	47,84 [31,57; NA]	1,65 [1,00; 2,72] p=0,0487	1,41 [1,00; 2,00] p=0,0510	10,70% [0,20%; 21,30%] p=0,0468	1,27 [0,84; 1,92] p=0,2653
EQ-5D VAS – Verbesserung – Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1470								
<60 ml/min	32/69 (46,4%)	11,14 [4,86; 23,52]	15/62 (24,2%)	NA [22,57; NA]	2,71 [1,28; 5,73] p=0,0085	1,92 [1,15; 3,19] p=0,0121	22,20% [6,30%; 38,10%] p=0,0062	1,96 [1,06; 3,63] p=0,0326
≥60 ml/min	51/126 (40,5%)	NA [13,04; NA]	41/131 (31,3%)	40,64 [25,82; NA]	1,49 [0,89; 2,49] p=0,1257	1,29 [0,93; 1,80] p=0,1272	9,20% [-2,50%; 20,90%] p=0,1236	1,17 [0,77; 1,76] p=0,4614

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
EQ-5D VAS – Verbesserung – Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,4753								
ja	65/140 (46,4%)	13,34 [7,36; 46,19]	40/137 (29,2%)	42,48 [24,51; NA]	2,10 [1,28; 3,45] p=0,0032	1,59 [1,16; 2,18] p=0,0040	17,20% [6,00%; 28,50%] p=0,0026	1,48 [1,00; 2,20] p=0,0500
nein	18/55 (32,7%)	NA [20,70; NA]	16/56 (28,6%)	NA [24,44; NA]	1,22 [0,54; 2,73] p=0,6364	1,15 [0,65; 2,01] p=0,6354	4,20% [-13,00%; 21,30%] p=0,6346	1,12 [0,57; 2,20] p=0,7383
EQ-5D VAS – Verbesserung – Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,3607								
I	16/39 (41,0%)	24,15 [5,91; NA]	6/36 (16,7%)	NA [16,79; NA]	3,48 [1,18; 10,29] p=0,0215	2,46 [1,08; 5,60] p=0,0317	24,40% [4,70%; 44,00%] p=0,0152	2,09 [0,82; 5,36] p=0,1241
II	26/56 (46,4%)	23,00 [5,65; NA]	21/60 (35,0%)	28,55 [22,57; NA]	1,61 [0,76; 3,40] p=0,2122	1,33 [0,85; 2,07] p=0,2133	11,40% [-6,40%; 29,20%] p=0,2078	1,24 [0,70; 2,21] p=0,4601
III	11/19 (57,9%)	9,56 [1,94; 18,46]	7/18 (38,9%)	NA [2,83; NA]	2,16 [0,58; 8,04] p=0,2541	1,49 [0,74; 2,98] p=0,2615	19,00% [-12,60%; 50,60%] p=0,2388	2,56 [0,97; 6,73] p=0,0571
EQ-5D VAS – Verbesserung – Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,0838								
anomal	6/11 (54,5%)	23,16 [0,95; 65,58]	9/15 (60,0%)	16,56 [1,05; 42,48]	0,80 [0,17; 3,86] p=0,7851	0,91 [0,46; 1,79] p=0,7834	-5,50% [-43,90%; 33,00%] p=0,7811	0,51 [0,17; 1,57] p=0,2421
normal	77/184 (41,8%)	23,00 [11,14; NA]	47/178 (26,4%)	NA [31,57; NA]	2,01 [1,29; 3,13] p=0,0020	1,58 [1,18; 2,14] p=0,0025	15,40% [5,80%; 25,10%] p=0,0017	1,56 [1,08; 2,24] p=0,0166

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
EQ-5D VAS – Verbesserung – Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,6876								
ja	82/184 (44,6%)	23,00 [11,20; NA]	52/171 (30,4%)	47,84 [28,55; NA]	1,84 [1,19; 2,85] p=0,0060	1,47 [1,11; 1,94] p=0,0071	14,20% [4,20%; 24,10%] p=0,0053	1,44 [1,01; 2,03] p=0,0415
nein	1/11 (9,1%)	NA [2,04; NA]	4/22 (18,2%)	24,51 [2,89; 24,51]	0,45 [0,04; 4,60] p=0,4990	0,50 [0,06; 3,96] p=0,5113	-9,10% [-32,50%; 14,30%] p=0,4467	0,87 [0,09; 8,93] p=0,9075
EQ-5D VAS – Verbesserung – Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,7732								
anomal	20/51 (39,2%)	NA [7,88; NA]	16/55 (29,1%)	42,48 [24,44; NA]	1,57 [0,70; 3,53] p=0,2737	1,35 [0,79; 2,30] p=0,2745	10,10% [-7,90%; 28,10%] p=0,2700	1,18 [0,61; 2,28] p=0,6301
normal	18/44 (40,9%)	16,95 [5,65; NA]	18/52 (34,6%)	47,84 [11,53; NA]	1,31 [0,57; 3,00] p=0,5278	1,18 [0,71; 1,98] p=0,5253	6,30% [-13,20%; 25,70%] p=0,5259	1,07 [0,56; 2,07] p=0,8333
EQ-5D VAS – Verbesserung – Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1650								
Hochrisiko	8/17 (47,1%)	19,88 [2,79; NA]	7/19 (36,8%)	16,56 [1,02; NA]	1,52 [0,40; 5,78] p=0,5405	1,28 [0,59; 2,77] p=0,5360	10,20% [-21,90%; 42,40%] p=0,5333	0,70 [0,25; 1,97] p=0,4954
Standardrisiko	61/138 (44,2%)	23,00 [11,17; NA]	41/147 (27,9%)	NA [28,55; NA]	2,05 [1,25; 3,35] p=0,0042	1,58 [1,15; 2,18] p=0,0049	16,30% [5,30%; 27,30%] p=0,0037	1,56 [1,05; 2,33] p=0,0271

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
EQ-5D VAS – Verbesserung – Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4298								
0	34/90 (37,8%)	NA [16,95; NA]	20/71 (28,2%)	NA [40,64; NA]	1,55 [0,79; 3,03] p=0,2012	1,34 [0,85; 2,12] p=0,2075	9,60% [-4,90%; 24,10%] p=0,1935	1,22 [0,70; 2,12] p=0,4837
≥1	49/105 (46,7%)	12,95 [5,91; 27,66]	36/122 (29,5%)	31,57 [22,57; NA]	2,09 [1,21; 3,61] p=0,0079	1,58 [1,12; 2,23] p=0,0086	17,20% [4,60%; 29,70%] p=0,0072	1,59 [1,03; 2,46] p=0,0353
EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥15 Punkte								
EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	90/195 (46,2%)	17,61 [4,96; 59,17]	86/193 (44,6%)	6,24 [3,75; NA]	1,07 [0,72; 1,58] p=0,7439	1,04 [0,83; 1,29] p=0,7442	1,70% [-8,40%; 11,70%] p=0,7446	0,93 [0,68; 1,26] p=0,6267
EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0502								
männlich	44/108 (40,7%)	59,17 [4,96; NA]	57/117 (48,7%)	4,70 [2,83; 17,18]	0,72 [0,43; 1,23] p=0,2304	0,84 [0,62; 1,12] p=0,2328	-8,00% [-20,90%; 5,00%] p=0,2276	0,71 [0,47; 1,06] p=0,0909
weiblich	46/87 (52,9%)	7,39 [3,75; 29,67]	29/76 (38,2%)	23,72 [2,83; NA]	1,82 [0,97; 3,40] p=0,0608	1,39 [0,98; 1,96] p=0,0664	14,70% [-0,40%; 29,90%] p=0,0568	1,27 [0,80; 2,03] p=0,3082

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7312								
<65	52/108 (48,1%)	28,78 [4,73; NA]	40/97 (41,2%)	17,18 [3,75; NA]	1,32 [0,76; 2,30] p=0,3217	1,17 [0,86; 1,59] p=0,3238	6,90% [-6,70%; 20,50%] p=0,3190	0,96 [0,63; 1,45] p=0,8420
≥65	38/87 (43,7%)	11,11 [2,83; 62,39]	46/96 (47,9%)	4,14 [2,79; NA]	0,84 [0,47; 1,51] p=0,5666	0,91 [0,66; 1,25] p=0,5668	-4,20% [-18,70%; 10,20%] p=0,5651	0,89 [0,57; 1,36] p=0,5811
EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9866								
weiß	70/151 (46,4%)	29,67 [4,73; 62,39]	62/143 (43,4%)	11,14 [3,75; NA]	1,13 [0,71; 1,79] p=0,6057	1,07 [0,83; 1,38] p=0,6056	3,00% [-8,40%; 14,40%] p=0,6049	0,91 [0,65; 1,29] p=0,6073
asiatisch	17/30 (56,7%)	11,11 [1,97; NA]	18/34 (52,9%)	2,86 [1,91; NA]	1,16 [0,43; 3,12] p=0,7669	1,07 [0,69; 1,67] p=0,7647	3,70% [-20,70%; 28,10%] p=0,7648	0,86 [0,44; 1,68] p=0,6628
andere	3/14 (21,4%)	28,78 [0,99; 28,78]	6/16 (37,5%)	19,78 [2,33; NA]	0,46 [0,09; 2,32] p=0,3461	0,57 [0,17; 1,87] p=0,3550	-16,10% [-48,10%; 15,90%] p=0,3251	0,78 [0,19; 3,14] p=0,7220

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=NA								
>65 kg bis 85 kg	47/96 (49,0%)	9,30 [2,86; 56,67]	29/74 (39,2%)	NA [2,83; NA]	1,49 [0,81; 2,75] p=0,2054	1,25 [0,88; 1,77] p=0,2122	9,80% [-5,20%; 24,70%] p=0,2005	1,24 [0,78; 1,97] p=0,3646
>85 kg	13/37 (35,1%)	62,39 [4,73; NA]	23/45 (51,1%)	4,70 [2,10; NA]	0,52 [0,21; 1,26] p=0,1494	0,69 [0,41; 1,16] p=0,1600	-16,00% [-37,20%; 5,20%] p=0,1399	0,46 [0,22; 0,96] p=0,0376
≤65 kg	30/62 (48,4%)	11,11 [3,52; NA]	34/74 (45,9%)	4,14 [2,79; NA]	1,10 [0,56; 2,17] p=0,7772	1,05 [0,74; 1,50] p=0,7760	2,40% [-14,40%; 19,30%] p=0,7763	0,87 [0,53; 1,43] p=0,5827
EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9052								
I	20/47 (42,6%)	56,67 [7,39; NA]	19/43 (44,2%)	17,18 [2,79; NA]	0,94 [0,41; 2,16] p=0,8766	0,96 [0,60; 1,54] p=0,8759	-1,60% [-22,10%; 18,90%] p=0,8759	0,81 [0,43; 1,51] p=0,5029
II	39/76 (51,3%)	4,96 [2,83; 66,20]	42/80 (52,5%)	4,14 [2,86; 61,54]	0,95 [0,51; 1,79] p=0,8827	0,98 [0,72; 1,32] p=0,8824	-1,20% [-16,90%; 14,50%] p=0,8824	0,98 [0,63; 1,52] p=0,9260
IIIa/IIIb	31/72 (43,1%)	14,95 [3,75; 62,39]	25/70 (35,7%)	23,72 [2,76; NA]	1,36 [0,69; 2,67] p=0,3725	1,21 [0,80; 1,82] p=0,3733	7,30% [-8,70%; 23,40%] p=0,3692	0,95 [0,55; 1,62] p=0,8448

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert≥15 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,2951								
Liste A	70/147 (47,6%)	7,66 [3,52; 46,23]	64/146 (43,8%)	6,24 [3,71; NA]	1,17 [0,73; 1,84] p=0,5164	1,09 [0,85; 1,40] p=0,5162	3,80% [-7,60%; 15,20%] p=0,5154	1,00 [0,71; 1,40] p=0,9919
Liste B	20/48 (41,7%)	62,39 [9,30; NA]	22/47 (46,8%)	4,80 [1,94; NA]	0,81 [0,36; 1,83] p=0,6158	0,89 [0,57; 1,40] p=0,6144	-5,10% [-25,10%; 14,80%] p=0,6135	0,65 [0,35; 1,22] p=0,1783
EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=NA								
<60 ml/min	27/69 (39,1%)	27,57 [3,94; NA]	25/62 (40,3%)	11,14 [2,33; NA]	0,95 [0,47; 1,92] p=0,8897	0,97 [0,64; 1,48] p=0,8892	-1,20% [-18,00%; 15,60%] p=0,8893	0,80 [0,46; 1,39] p=0,4346
≥60 ml/min	63/126 (50,0%)	14,95 [3,75; 62,39]	61/131 (46,6%)	6,11 [2,86; NA]	1,15 [0,70; 1,87] p=0,5824	1,07 [0,83; 1,38] p=0,5817	3,40% [-8,80%; 15,60%] p=0,5815	0,96 [0,67; 1,37] p=0,8169
EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,1828								
ja	67/140 (47,9%)	9,30 [3,52; 48,03]	56/137 (40,9%)	6,24 [2,89; NA]	1,33 [0,82; 2,14] p=0,2432	1,17 [0,90; 1,53] p=0,2443	7,00% [-4,70%; 18,70%] p=0,2411	1,05 [0,73; 1,50] p=0,7982
nein	23/55 (41,8%)	56,67 [4,96; NA]	30/56 (53,6%)	9,92 [2,79; NA]	0,62 [0,29; 1,32] p=0,2172	0,78 [0,53; 1,16] p=0,2200	-11,80% [-30,20%; 6,70%] p=0,2119	0,67 [0,39; 1,15] p=0,1448

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7801								
I	23/39 (59,0%)	3,75 [2,79; 62,39]	18/36 (50,0%)	2,83 [1,28; 61,54]	1,44 [0,58; 3,58] p=0,4385	1,18 [0,78; 1,79] p=0,4396	9,00% [-13,50%; 31,40%] p=0,4338	0,87 [0,47; 1,63] p=0,6723
II	20/56 (35,7%)	66,20 [17,61; NA]	26/60 (43,3%)	19,78 [3,71; NA]	0,73 [0,34; 1,53] p=0,4039	0,82 [0,52; 1,30] p=0,4051	-7,60% [-25,40%; 10,10%] p=0,3999	0,68 [0,38; 1,24] p=0,2114
III	8/19 (42,1%)	30,82 [1,87; NA]	10/18 (55,6%)	4,70 [1,08; NA]	0,58 [0,16; 2,14] p=0,4197	0,76 [0,39; 1,48] p=0,4173	-13,50% [-45,40%; 18,50%] p=0,4091	0,81 [0,32; 2,07] p=0,6568
EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,5203								
anomal	6/11 (54,5%)	17,61 [0,99; NA]	5/15 (33,3%)	NA [1,87; NA]	2,40 [0,48; 11,89] p=0,2889	1,64 [0,67; 4,01] p=0,2815	21,20% [-16,70%; 59,10%] p=0,2724	1,25 [0,37; 4,18] p=0,7189
normal	84/184 (45,7%)	14,95 [4,73; 59,17]	81/178 (45,5%)	4,80 [3,71; NA]	1,01 [0,67; 1,52] p=0,9777	1,00 [0,80; 1,26] p=0,9777	0,10% [-10,10%; 10,40%] p=0,9777	0,89 [0,65; 1,21] p=0,4422
EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9732								
ja	90/184 (48,9%)	17,61 [4,73; 56,67]	80/171 (46,8%)	9,92 [3,75; NA]	1,09 [0,72; 1,65] p=0,6886	1,05 [0,84; 1,30] p=0,6885	2,10% [-8,30%; 12,50%] p=0,6881	0,93 [0,69; 1,26] p=0,6512
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	6/22 (27,3%)	3,75 [1,22; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-27,30% [-45,90%; -8,70%] p=0,0041	NA [NA; NA] p=0,9956

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,7340								
anomal	23/51 (45,1%)	14,95 [1,94; NA]	24/55 (43,6%)	11,53 [3,71; NA]	1,06 [0,49; 2,29] p=0,8803	1,03 [0,68; 1,58] p=0,8797	1,50% [-17,50%; 20,40%] p=0,8797	1,05 [0,59; 1,87] p=0,8614
normal	24/44 (54,5%)	27,57 [3,52; 62,39]	25/52 (48,1%)	2,89 [2,76; NA]	1,30 [0,58; 2,90] p=0,5297	1,14 [0,77; 1,68] p=0,5264	6,50% [-13,60%; 26,50%] p=0,5266	0,85 [0,48; 1,51] p=0,5787
EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6841								
Hochrisiko	8/17 (47,1%)	3,94 [1,02; 66,20]	8/19 (42,1%)	2,10 [1,45; NA]	1,22 [0,33; 4,57] p=0,7684	1,12 [0,54; 2,32] p=0,7651	5,00% [-27,50%; 37,40%] p=0,7651	0,80 [0,29; 2,21] p=0,6653
Standardrisiko	66/138 (47,8%)	12,98 [4,63; 56,67]	66/147 (44,9%)	9,92 [3,75; NA]	1,13 [0,71; 1,79] p=0,6209	1,06 [0,83; 1,37] p=0,6202	2,90% [-8,70%; 14,50%] p=0,6202	0,95 [0,67; 1,33] p=0,7501
EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5391								
0	45/90 (50,0%)	17,61 [3,61; NA]	30/71 (42,3%)	61,54 [2,79; NA]	1,37 [0,73; 2,56] p=0,3294	1,18 [0,84; 1,67] p=0,3340	7,70% [-7,70%; 23,20%] p=0,3258	1,04 [0,65; 1,65] p=0,8707
≥1	45/105 (42,9%)	28,78 [3,94; 62,39]	56/122 (45,9%)	4,70 [2,86; 23,72]	0,88 [0,52; 1,50] p=0,6461	0,93 [0,70; 1,25] p=0,6463	-3,00% [-16,00%; 9,90%] p=0,6450	0,84 [0,57; 1,25] p=0,3889

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte

Anhang 4-I Tabelle 4-10: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	129/195 (66,2%)	2,92 [2,00; 3,94]	107/193 (55,4%)	4,93 [3,68; 11,07]	1,57 [1,04; 2,36] p=0,0326	1,19 [1,01; 1,40] p=0,0334	10,70% [1,00%; 20,30%] p=0,0307	1,38 [1,06; 1,80] p=0,0165
Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0652								
männlich	68/108 (63,0%)	3,25 [2,00; 7,42]	73/117 (62,4%)	4,73 [2,83; 11,07]	1,02 [0,60; 1,76] p=0,9298	1,01 [0,82; 1,24] p=0,9296	0,60% [-12,10%; 13,20%] p=0,9296	1,04 [0,75; 1,45] p=0,8105
weiblich	61/87 (70,1%)	2,86 [1,91; 3,94]	34/76 (44,7%)	6,74 [2,92; 31,57]	2,90 [1,52; 5,52] p=0,0011	1,57 [1,18; 2,08] p=0,0020	25,40% [10,60%; 40,10%] p=0,0007	1,72 [1,13; 2,62] p=0,0115
Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0705								
<65	74/108 (68,5%)	3,78 [1,94; 5,65]	58/97 (59,8%)	4,60 [2,00; 11,07]	1,46 [0,82; 2,60] p=0,1938	1,15 [0,93; 1,41] p=0,1978	8,70% [-4,40%; 21,80%] p=0,1922	1,03 [0,73; 1,45] p=0,8786
≥65	55/87 (63,2%)	2,86 [1,97; 3,75]	49/96 (51,0%)	8,35 [3,68; 28,25]	1,65 [0,91; 2,98] p=0,0977	1,24 [0,96; 1,59] p=0,0976	12,20% [-2,10%; 26,40%] p=0,0936	1,67 [1,13; 2,46] p=0,0099

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6085								
weiß	101/151 (66,9%)	2,92 [2,00; 4,86]	73/143 (51,0%)	6,74 [4,67; 18,50]	1,94 [1,21; 3,10] p=0,0058	1,31 [1,08; 1,59] p=0,0068	15,80% [4,70%; 27,00%] p=0,0052	1,41 [1,04; 1,91] p=0,0255
asiatisch	22/30 (73,3%)	2,86 [1,02; 5,16]	23/34 (67,6%)	2,86 [1,05; 9,00]	1,31 [0,45; 3,88] p=0,6220	1,08 [0,79; 1,49] p=0,6179	5,70% [-16,60%; 28,00%] p=0,6174	1,02 [0,57; 1,84] p=0,9399
andere	101/151 (66,9%)	2,92 [2,00; 4,86]	73/143 (51,0%)	6,74 [4,67; 18,50]	1,94 [1,21; 3,10] p=0,0058	1,31 [1,08; 1,59] p=0,0068	15,80% [4,70%; 27,00%] p=0,0052	1,41 [1,04; 1,91] p=0,0255
Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,3014								
≤65 kg	43/62 (69,4%)	2,79 [1,08; 3,94]	37/74 (50,0%)	4,37 [1,97; 14,85]	2,26 [1,12; 4,59] p=0,0229	1,39 [1,05; 1,84] p=0,0227	19,40% [3,20%; 35,50%] p=0,0190	1,63 [1,05; 2,54] p=0,0296
>65 kg bis 85 kg	62/96 (64,6%)	3,32 [2,00; 5,91]	44/74 (59,5%)	5,13 [2,83; 12,95]	1,24 [0,67; 2,32] p=0,4955	1,09 [0,85; 1,38] p=0,4987	5,10% [-9,60%; 19,80%] p=0,4951	1,07 [0,73; 1,58] p=0,7234
>85 kg	24/37 (64,9%)	3,78 [1,84; 13,31]	26/45 (57,8%)	4,96 [2,00; 46,85]	1,35 [0,55; 3,31] p=0,5153	1,12 [0,80; 1,58] p=0,5103	7,10% [-14,00%; 28,20%] p=0,5102	1,22 [0,70; 2,12] p=0,4920
Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,4643								
Mayo-Stadium I	48/72 (66,7%)	2,00 [1,91; 3,75]	36/70 (51,4%)	5,65 [2,83; 18,50]	1,89 [0,96; 3,72] p=0,0657	1,30 [0,98; 1,72] p=0,0695	15,20% [-0,80%; 31,20%] p=0,0618	1,60 [1,03; 2,47] p=0,0348

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Mayo-Stadium II	51/76 (67,1%)	3,78 [2,07; 5,91]	45/80 (56,3%)	4,96 [2,83; 12,95]	1,59 [0,83; 3,04] p=0,1650	1,19 [0,93; 1,53] p=0,1653	10,90% [-4,30%; 26,00%] p=0,1604	1,27 [0,85; 1,90] p=0,2461
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	48/72 (66,7%)	2,00 [1,91; 3,75]	36/70 (51,4%)	5,65 [2,83; 18,50]	1,89 [0,96; 3,72] p=0,0657	1,30 [0,98; 1,72] p=0,0695	15,20% [-0,80%; 31,20%] p=0,0618	1,60 [1,03; 2,47] p=0,0348
Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,2496								
Liste A	94/147 (63,9%)	3,35 [2,00; 4,73]	81/146 (55,5%)	4,67 [2,83; 11,07]	1,42 [0,89; 2,27] p=0,1402	1,15 [0,95; 1,39] p=0,1415	8,50% [-2,70%; 19,70%] p=0,1381	1,17 [0,87; 1,58] p=0,2936
Liste B	35/48 (72,9%)	2,86 [1,91; 5,65]	26/47 (55,3%)	6,74 [3,75; 49,28]	2,17 [0,92; 5,13] p=0,0752	1,32 [0,97; 1,80] p=0,0802	17,60% [-1,40%; 36,60%] p=0,0691	1,68 [1,00; 2,79] p=0,0478
Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0069								
<60 ml/min	46/69 (66,7%)	2,79 [1,84; 2,92]	29/62 (46,8%)	4,73 [1,87; NA]	2,28 [1,12; 4,61] p=0,0221	1,43 [1,04; 1,95] p=0,0268	19,90% [3,20%; 36,60%] p=0,0194	2,03 [1,26; 3,27] p=0,0034
≥60 ml/min	83/126 (65,9%)	4,70 [2,00; 7,59]	78/131 (59,5%)	4,93 [3,71; 11,07]	1,31 [0,79; 2,18] p=0,2952	1,11 [0,92; 1,34] p=0,2947	6,30% [-5,50%; 18,10%] p=0,2929	1,02 [0,74; 1,38] p=0,9222
Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,2127								
ja	95/140 (67,9%)	2,86 [1,94; 3,78]	72/137 (52,6%)	4,96 [3,71; 11,17]	1,91 [1,17; 3,10] p=0,0094	1,29 [1,06; 1,57] p=0,0105	15,30% [3,90%; 26,70%] p=0,0085	1,44 [1,06; 1,96] p=0,0200

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
nein	34/55 (61,8%)	4,86 [2,00; 13,01]	35/56 (62,5%)	3,75 [1,91; 28,25]	0,97 [0,45; 2,09] p=0,9412	0,99 [0,74; 1,32] p=0,9410	-0,70% [-18,70%; 17,40%] p=0,9410	1,02 [0,63; 1,63] p=0,9441
Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6712								
I	28/39 (71,8%)	3,81 [1,91; 8,21]	18/36 (50,0%)	5,13 [1,97; 33,12]	2,54 [0,98; 6,62] p=0,0544	1,44 [0,98; 2,10] p=0,0629	21,80% [0,20%; 43,40%] p=0,0479	1,26 [0,70; 2,28] p=0,4426
II	40/56 (71,4%)	3,75 [1,91; 5,16]	36/60 (60,0%)	4,60 [1,91; 12,95]	1,67 [0,77; 3,62] p=0,1976	1,19 [0,91; 1,55] p=0,1969	11,40% [-5,70%; 28,60%] p=0,1912	1,16 [0,74; 1,82] p=0,5236
III	12/19 (63,2%)	2,84 [1,91; 7,42]	11/18 (61,1%)	2,86 [1,08; 49,77]	1,09 [0,29; 4,12] p=0,8993	1,03 [0,63; 1,71] p=0,8980	2,00% [-29,20%; 33,30%] p=0,8979	1,57 [0,66; 3,76] p=0,3066
Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,7642								
anomal	9/11 (81,8%)	1,48 [0,95; 3,71]	12/15 (80,0%)	1,12 [1,02; 2,99]	1,13 [0,15; 8,21] p=0,9093	1,02 [0,70; 1,49] p=0,9068	1,80% [-28,70%; 32,30%] p=0,9069	1,13 [0,47; 2,73] p=0,7939
normal	120/184 (65,2%)	3,32 [2,07; 4,70]	95/178 (53,4%)	5,65 [3,98; 12,95]	1,64 [1,07; 2,50] p=0,0219	1,22 [1,03; 1,45] p=0,0233	11,80% [1,80%; 21,90%] p=0,0209	1,32 [1,01; 1,73] p=0,0423
Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,4057								
ja	127/184 (69,0%)	2,86 [2,00; 3,81]	99/171 (57,9%)	5,13 [3,71; 12,45]	1,62 [1,05; 2,50] p=0,0296	1,19 [1,02; 1,40] p=0,0316	11,10% [1,20%; 21,10%] p=0,0287	1,32 [1,01; 1,72] p=0,0394

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
nein	2/11 (18,2%)	7,39 [1,12; NA]	8/22 (36,4%)	3,25 [1,05; NA]	0,39 [0,07; 2,26] p=0,2914	0,50 [0,13; 1,97] p=0,3214	-18,20% [-48,60%; 12,20%] p=0,2409	0,54 [0,10; 2,77] p=0,4599
Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,2136								
anomal	35/51 (68,6%)	3,75 [1,91; 11,04]	28/55 (50,9%)	12,45 [3,68; 46,85]	2,11 [0,95; 4,66] p=0,0647	1,35 [0,98; 1,85] p=0,0665	17,70% [-0,60%; 36,10%] p=0,0584	1,47 [0,89; 2,42] p=0,1297
normal	26/44 (59,1%)	2,86 [1,91; 7,39]	31/52 (59,6%)	3,75 [1,15; 12,95]	0,98 [0,43; 2,22] p=0,9586	0,99 [0,71; 1,38] p=0,9584	-0,50% [-20,20%; 19,20%] p=0,9584	0,95 [0,56; 1,60] p=0,8345
Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7519								
Hochrisiko	12/17 (70,6%)	2,86 [0,99; 13,14]	10/19 (52,6%)	14,85 [1,05; 31,57]	2,16 [0,54; 8,57] p=0,2766	1,34 [0,79; 2,27] p=0,2735	18,00% [-13,20%; 49,20%] p=0,2592	1,22 [0,53; 2,83] p=0,6443
Standardrisiko	92/138 (66,7%)	3,25 [2,00; 4,73]	80/147 (54,4%)	4,96 [2,92; 11,17]	1,68 [1,04; 2,71] p=0,0350	1,23 [1,01; 1,48] p=0,0355	12,20% [1,00%; 23,50%] p=0,0330	1,31 [0,97; 1,78] p=0,0733
Fatigue – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4165								
0	56/90 (62,2%)	4,01 [2,79; 11,11]	37/71 (52,1%)	8,35 [2,86; 36,44]	1,51 [0,81; 2,85] p=0,1986	1,19 [0,91; 1,57] p=0,2064	10,10% [-5,20%; 25,50%] p=0,1965	1,19 [0,79; 1,81] p=0,4022
≥1	73/105 (69,5%)	2,79 [1,91; 3,32]	70/122 (57,4%)	4,43 [2,83; 9,00]	1,70 [0,98; 2,93] p=0,0593	1,21 [0,99; 1,48] p=0,0580	12,10% [-0,30%; 24,60%] p=0,0555	1,53 [1,10; 2,13] p=0,0119

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Übelkeit und Erbrechen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
Übelkeit und Erbrechen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	47/195 (24,1%)	NA [NA; NA]	37/193 (19,2%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,81; 2,15] p=0,2608	1,24 [0,85; 1,82] p=0,2628	4,70% [-3,50%; 12,90%] p=0,2607	1,25 [0,81; 1,93] p=0,3174
Übelkeit und Erbrechen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8666								
männlich	19/108 (17,6%)	NA [NA; NA]	17/117 (14,5%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,61; 2,56] p=0,5322	1,21 [0,67; 2,21] p=0,5320	3,10% [-6,50%; 12,70%] p=0,5322	1,25 [0,65; 2,41] p=0,5030
weiblich	28/87 (32,2%)	NA [11,56; NA]	20/76 (26,3%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,67; 2,62] p=0,4137	1,22 [0,75; 1,99] p=0,4153	5,90% [-8,10%; 19,80%] p=0,4094	1,15 [0,65; 2,04] p=0,6402
Übelkeit und Erbrechen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7439								
<65	29/108 (26,9%)	NA [NA; NA]	18/97 (18,6%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,83; 3,13] p=0,1594	1,45 [0,86; 2,44] p=0,1639	8,30% [-3,10%; 19,70%] p=0,1534	1,32 [0,73; 2,38] p=0,3502
≥65	18/87 (20,7%)	NA [NA; NA]	19/96 (19,8%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,51; 2,18] p=0,8803	1,04 [0,59; 1,86] p=0,8799	0,90% [-10,80%; 12,60%] p=0,8800	1,17 [0,61; 2,22] p=0,6386
Übelkeit und Erbrechen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2816								
weiß	38/151 (25,2%)	NA [NA; NA]	25/143 (17,5%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,90; 2,80] p=0,1092	1,44 [0,92; 2,26] p=0,1126	7,70% [-1,60%; 17,00%] p=0,1057	1,40 [0,84; 2,31] p=0,1941

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
asiatisch	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	8/34 (23,5%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,19; 2,26] p=0,4993	0,71 [0,26; 1,93] p=0,5007	-6,90% [-26,40%; 12,70%] p=0,4908	0,64 [0,21; 1,97] p=0,4403
andere	13/30 (43,3%)	27,66 [4,43; NA]	10/34 (29,4%)	NA [7,39; NA]	1,83 [0,65; 5,15] p=0,2505	1,47 [0,76; 2,86] p=0,2514	13,90% [-9,50%; 37,40%] p=0,2442	1,25 [0,54; 2,86] p=0,6006
Übelkeit und Erbrechen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9777								
≤65 kg	18/62 (29,0%)	NA [NA; NA]	17/74 (23,0%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,64; 2,96] p=0,4225	1,26 [0,71; 2,24] p=0,4213	6,10% [-8,80%; 20,90%] p=0,4228	1,28 [0,66; 2,48] p=0,4664
>65 kg bis 85 kg	19/96 (19,8%)	NA [NA; NA]	11/74 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,63; 3,19] p=0,4049	1,33 [0,68; 2,62] p=0,4078	4,90% [-6,40%; 16,30%] p=0,3956	1,32 [0,63; 2,77] p=0,4657
>85 kg	10/37 (27,0%)	NA [5,58; NA]	9/45 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,53; 4,15] p=0,4557	1,35 [0,61; 2,97] p=0,4542	7,00% [-11,40%; 25,50%] p=0,4560	1,45 [0,59; 3,57] p=0,4181
Übelkeit und Erbrechen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9613								
I	22/72 (30,6%)	NA [14,95; NA]	24/70 (34,3%)	10,91 [3,75; NA]	0,84 [0,42; 1,70] p=0,6361	0,89 [0,55; 1,43] p=0,6352	-3,70% [-19,10%; 11,70%] p=0,6347	1,19 [0,61; 2,29] p=0,6093
II	16/76 (21,1%)	NA [NA; NA]	13/80 (16,3%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,61; 3,09] p=0,4423	1,30 [0,67; 2,51] p=0,4427	4,80% [-7,40%; 17,00%] p=0,4412	1,35 [0,65; 2,80] p=0,4263

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
IIIa/IIIb	20/72 (27,8%)	NA [NA; NA]	16/70 (22,9%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,61; 2,77] p=0,5019	1,22 [0,69; 2,15] p=0,5019	4,90% [-9,40%; 19,20%] p=0,4993	1,19 [0,61; 2,29] p=0,6093
Übelkeit und Erbrechen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,5019								
Liste A	37/147 (25,2%)	NA [NA; NA]	31/146 (21,2%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,72; 2,15] p=0,4255	1,19 [0,78; 1,80] p=0,4258	3,90% [-5,70%; 13,60%] p=0,4242	1,17 [0,73; 1,89] p=0,5192
Liste B	10/48 (20,8%)	NA [NA; NA]	6/47 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,60; 5,42] p=0,2960	1,63 [0,65; 4,13] p=0,3013	8,10% [-6,90%; 23,00%] p=0,2897	1,72 [0,62; 4,73] p=0,2957
Übelkeit und Erbrechen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4390								
<60 ml/min	17/69 (24,6%)	NA [NA; NA]	16/62 (25,8%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,43; 2,07] p=0,8782	0,95 [0,53; 1,72] p=0,8777	-1,20% [-16,10%; 13,70%] p=0,8778	1,03 [0,52; 2,03] p=0,9415
≥60 ml/min	30/126 (23,8%)	NA [NA; NA]	21/131 (16,0%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,88; 3,05] p=0,1187	1,49 [0,90; 2,45] p=0,1218	7,80% [-2,00%; 17,50%] p=0,1173	1,44 [0,82; 2,51] p=0,2015
Übelkeit und Erbrechen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,8563								
ja	36/140 (25,7%)	NA [NA; NA]	27/137 (19,7%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,80; 2,48] p=0,2340	1,30 [0,84; 2,03] p=0,2359	6,00% [-3,80%; 15,80%] p=0,2315	1,28 [0,78; 2,12] p=0,3250
nein	11/55 (20,0%)	NA [NA; NA]	10/56 (17,9%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,44; 2,98] p=0,7742	1,12 [0,52; 2,42] p=0,7734	2,10% [-12,40%; 16,70%] p=0,7732	1,16 [0,49; 2,74] p=0,7313

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Übelkeit und Erbrechen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,4780								
I	7/39 (17,9%)	NA [NA; NA]	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	2,41 [0,57; 10,13] p=0,2241	2,15 [0,60; 7,70] p=0,2380	9,60% [-5,40%; 24,70%] p=0,2106	1,91 [0,49; 7,38] p=0,3490
II	18/56 (32,1%)	NA [11,07; NA]	20/60 (33,3%)	NA [4,73; NA]	0,95 [0,44; 2,06] p=0,8919	0,96 [0,57; 1,63] p=0,8915	-1,20% [-18,30%; 15,90%] p=0,8914	0,90 [0,47; 1,69] p=0,7344
III	5/19 (26,3%)	NA [0,99; NA]	4/18 (22,2%)	NA [2,20; NA]	1,25 [0,28; 5,65] p=0,7748	1,18 [0,38; 3,73] p=0,7724	4,10% [-23,50%; 31,70%] p=0,7712	1,65 [0,44; 6,16] p=0,4533
Übelkeit und Erbrechen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,4771								
anomal	5/11 (45,5%)	11,56 [0,95; NA]	7/15 (46,7%)	3,91 [1,02; NA]	0,95 [0,20; 4,54] p=0,9521	0,97 [0,42; 2,26] p=0,9512	-1,20% [-40,00%; 37,60%] p=0,9511	0,89 [0,28; 2,81] p=0,8363
normal	42/184 (22,8%)	NA [NA; NA]	30/178 (16,9%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,87; 2,46] p=0,1553	1,35 [0,89; 2,06] p=0,1577	6,00% [-2,20%; 14,20%] p=0,1528	1,38 [0,86; 2,20] p=0,1797
Übelkeit und Erbrechen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9860								
ja	47/184 (25,5%)	NA [NA; NA]	35/171 (20,5%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,81; 2,19] p=0,2576	1,25 [0,85; 1,83] p=0,2593	5,10% [-3,70%; 13,80%] p=0,2547	1,26 [0,82; 1,96] p=0,2932
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/22 (9,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-9,10% [-21,10%; 2,90%] p=0,1380	NA [NA; NA] p=0,9975

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Übelkeit und Erbrechen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,1680								
anomal	14/51 (27,5%)	NA [NA; NA]	9/55 (16,4%)	NA [NA; NA]	1,93 [0,75; 4,96] p=0,1685	1,68 [0,80; 3,54] p=0,1739	11,10% [-4,60%; 26,80%] p=0,1655	1,77 [0,77; 4,09] p=0,1827
normal	10/44 (22,7%)	NA [NA; NA]	15/52 (28,8%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,29; 1,83] p=0,4983	0,79 [0,39; 1,57] p=0,4996	-6,10% [-23,60%; 11,30%] p=0,4922	0,78 [0,35; 1,74] p=0,5476
Übelkeit und Erbrechen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8203								
Hochrisiko	6/17 (35,3%)	NA [1,87; NA]	5/19 (26,3%)	NA [1,91; NA]	1,53 [0,37; 6,35] p=0,5648	1,34 [0,50; 3,61] p=0,5612	9,00% [-21,20%; 39,10%] p=0,5592	1,14 [0,35; 3,76] p=0,8256
Standardrisiko	35/138 (25,4%)	NA [NA; NA]	29/147 (19,7%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,79; 2,42] p=0,2555	1,29 [0,83; 1,98] p=0,2564	5,60% [-4,10%; 15,30%] p=0,2549	1,30 [0,80; 2,13] p=0,2923
Übelkeit und Erbrechen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6630								
0	19/90 (21,1%)	NA [NA; NA]	10/71 (14,1%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,71; 3,78] p=0,2508	1,50 [0,74; 3,02] p=0,2569	7,00% [-4,70%; 18,70%] p=0,2386	1,52 [0,71; 3,27] p=0,2832
≥1	28/105 (26,7%)	NA [NA; NA]	27/122 (22,1%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,70; 2,35] p=0,4275	1,21 [0,76; 1,91] p=0,4268	4,50% [-6,70%; 15,80%] p=0,4280	1,24 [0,73; 2,10] p=0,4292

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	81/195 (41,5%)	18,37 [4,70; NA]	74/193 (38,3%)	42,48 [6,24; NA]	1,13 [0,75; 1,69] p=0,5627	1,07 [0,84; 1,38] p=0,5648	2,90% [-6,90%; 12,70%] p=0,5636	1,02 [0,74; 1,40] p=0,9041
Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6494								
männlich	41/108 (38,0%)	NA [3,75; NA]	46/117 (39,3%)	42,48 [6,34; NA]	0,94 [0,55; 1,62] p=0,8354	0,97 [0,69; 1,34] p=0,8351	-1,40% [-14,10%; 11,40%] p=0,8350	0,96 [0,63; 1,47] p=0,8575
weiblich	40/87 (46,0%)	15,70 [2,86; NA]	28/76 (36,8%)	NA [2,92; NA]	1,46 [0,78; 2,73] p=0,2395	1,25 [0,86; 1,81] p=0,2434	9,10% [-5,90%; 24,20%] p=0,2350	1,12 [0,69; 1,82] p=0,6381
Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0381								
<65	56/108 (51,9%)	4,70 [1,97; NA]	35/97 (36,1%)	NA [6,24; NA]	1,91 [1,09; 3,34] p=0,0236	1,44 [1,04; 1,98] p=0,0269	15,80% [2,30%; 29,20%] p=0,0213	1,37 [0,90; 2,09] p=0,1443
≥65	25/87 (28,7%)	NA [16,62; NA]	39/96 (40,6%)	28,25 [3,06; NA]	0,59 [0,32; 1,09] p=0,0930	0,71 [0,47; 1,07] p=0,0978	-11,90% [-25,60%; 1,80%] p=0,0883	0,69 [0,42; 1,15] p=0,1571
Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=NA								
weiß	64/151 (42,4%)	16,69 [3,75; NA]	48/143 (33,6%)	NA [28,25; NA]	1,46 [0,91; 2,34] p=0,1203	1,26 [0,94; 1,70] p=0,1228	8,80% [-2,20%; 19,90%] p=0,1177	1,25 [0,86; 1,82] p=0,2410

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
asiatisch	12/30 (40,0%)	NA [3,75; NA]	18/34 (52,9%)	1,15 [1,02; NA]	0,59 [0,22; 1,60] p=0,3043	0,76 [0,44; 1,30] p=0,3097	-12,90% [-37,20%; 11,30%] p=0,2959	0,58 [0,28; 1,20] p=0,1408
andere	12/30 (40,0%)	NA [3,75; NA]	18/34 (52,9%)	1,15 [1,02; NA]	0,59 [0,22; 1,60] p=0,3043	0,76 [0,44; 1,30] p=0,3097	-12,90% [-37,20%; 11,30%] p=0,2959	0,58 [0,28; 1,20] p=0,1408
Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,1590								
I	27/72 (37,5%)	NA [3,32; NA]	27/70 (38,6%)	NA [1,22; NA]	0,96 [0,48; 1,88] p=0,8958	0,97 [0,64; 1,48] p=0,8954	-1,10% [-17,00%; 14,90%] p=0,8954	0,90 [0,53; 1,53] p=0,6896
II	34/76 (44,7%)	13,01 [2,83; NA]	25/80 (31,3%)	NA [39,16; NA]	1,78 [0,93; 3,43] p=0,0835	1,43 [0,95; 2,16] p=0,0863	13,50% [-1,60%; 28,60%] p=0,0801	1,53 [0,91; 2,56] p=0,1080
IIIa/IIIb	27/72 (37,5%)	NA [3,32; NA]	27/70 (38,6%)	NA [1,22; NA]	0,96 [0,48; 1,88] p=0,8958	0,97 [0,64; 1,48] p=0,8954	-1,10% [-17,00%; 14,90%] p=0,8954	0,90 [0,53; 1,53] p=0,6896
Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,9405								
Liste A	61/147 (41,5%)	16,69 [3,75; NA]	55/146 (37,7%)	NA [4,67; NA]	1,17 [0,73; 1,88] p=0,5039	1,10 [0,83; 1,46] p=0,5037	3,80% [-7,40%; 15,00%] p=0,5028	1,05 [0,73; 1,52] p=0,7809
Liste B	20/48 (41,7%)	NA [2,79; NA]	19/47 (40,4%)	39,16 [3,71; NA]	1,05 [0,47; 2,38] p=0,9027	1,03 [0,64; 1,67] p=0,9022	1,20% [-18,50%; 21,00%] p=0,9021	1,01 [0,54; 1,90] p=0,9689

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3413								
<60 ml/min	28/69 (40,6%)	7,36 [1,94; NA]	21/62 (33,9%)	NA [2,83; NA]	1,33 [0,65; 2,72] p=0,4300	1,20 [0,76; 1,88] p=0,4312	6,70% [-9,80%; 23,20%] p=0,4262	1,33 [0,76; 2,35] p=0,3221
≥60 ml/min	53/126 (42,1%)	NA [9,20; NA]	53/131 (40,5%)	39,16 [4,67; NA]	1,07 [0,65; 1,76] p=0,7942	1,04 [0,78; 1,39] p=0,7938	1,60% [-10,40%; 13,60%] p=0,7938	0,94 [0,64; 1,38] p=0,7501
Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,2939								
ja	58/140 (41,4%)	16,69 [3,71; NA]	47/137 (34,3%)	NA [18,50; NA]	1,35 [0,83; 2,21] p=0,2227	1,21 [0,89; 1,64] p=0,2241	7,10% [-4,30%; 18,50%] p=0,2204	1,17 [0,80; 1,73] p=0,4141
nein	23/55 (41,8%)	NA [3,75; NA]	27/56 (48,2%)	17,35 [2,10; NA]	0,77 [0,36; 1,63] p=0,5002	0,87 [0,57; 1,31] p=0,4998	-6,40% [-24,90%; 12,10%] p=0,4973	0,82 [0,47; 1,44] p=0,4974
Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,3644								
I	14/39 (35,9%)	NA [3,55; NA]	14/36 (38,9%)	NA [1,94; NA]	0,88 [0,34; 2,25] p=0,7904	0,92 [0,51; 1,66] p=0,7890	-3,00% [-24,90%; 18,90%] p=0,7890	0,78 [0,37; 1,63] p=0,5045
II	26/56 (46,4%)	16,69 [3,75; NA]	24/60 (40,0%)	42,48 [3,84; NA]	1,30 [0,62; 2,71] p=0,4867	1,16 [0,76; 1,76] p=0,4852	6,40% [-11,60%; 24,40%] p=0,4841	1,06 [0,61; 1,86] p=0,8252
III	8/19 (42,1%)	2,38 [0,99; NA]	6/18 (33,3%)	NA [1,91; NA]	1,46 [0,38; 5,54] p=0,5875	1,26 [0,55; 2,92] p=0,5855	8,80% [-22,30%; 39,90%] p=0,5804	1,91 [0,66; 5,52] p=0,2308

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,6269								
anomal	7/11 (63,6%)	1,48 [0,95; NA]	8/15 (53,3%)	28,25 [1,02; 42,48]	1,53 [0,31; 7,53] p=0,6064	1,19 [0,62; 2,29] p=0,5948	10,30% [-27,70%; 48,30%] p=0,5953	1,29 [0,47; 3,57] p=0,6229
normal	74/184 (40,2%)	NA [9,20; NA]	66/178 (37,1%)	NA [6,24; NA]	1,14 [0,75; 1,74] p=0,5404	1,08 [0,84; 1,41] p=0,5403	3,10% [-6,90%; 13,20%] p=0,5395	1,04 [0,75; 1,45] p=0,8027
Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9908								
ja	80/184 (43,5%)	18,37 [4,70; NA]	70/171 (40,9%)	42,48 [4,96; NA]	1,11 [0,73; 1,69] p=0,6285	1,06 [0,83; 1,36] p=0,6284	2,50% [-7,70%; 12,80%] p=0,6277	1,03 [0,75; 1,42] p=0,8513
nein	1/11 (9,1%)	NA [1,02; NA]	4/22 (18,2%)	NA [1,05; NA]	0,45 [0,04; 4,60] p=0,4990	0,50 [0,06; 3,96] p=0,5113	-9,10% [-32,50%; 14,30%] p=0,4467	1,26 [0,14; 11,31] p=0,8369
Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0033								
anomal	20/51 (39,2%)	NA [3,75; NA]	12/55 (21,8%)	NA [NA; NA]	2,31 [0,99; 5,42] p=0,0523	1,80 [0,98; 3,29] p=0,0578	17,40% [0,10%; 34,70%] p=0,0485	1,84 [0,90; 3,77] p=0,0942
normal	14/44 (31,8%)	NA [9,27; NA]	29/52 (55,8%)	2,86 [1,05; 18,50]	0,37 [0,16; 0,85] p=0,0193	0,57 [0,35; 0,94] p=0,0265	-24,00% [-43,20%; -4,70%] p=0,0149	0,44 [0,23; 0,83] p=0,0121
Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9543								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Hochrisiko	8/17 (47,1%)	15,70 [1,02; NA]	8/19 (42,1%)	28,25 [1,05; NA]	1,22 [0,33; 4,57] p=0,7684	1,12 [0,54; 2,32] p=0,7651	5,00% [-27,50%; 37,40%] p=0,7651	1,00 [0,37; 2,69] p=0,9991
Standardrisiko	56/138 (40,6%)	NA [9,20; NA]	54/147 (36,7%)	NA [6,34; NA]	1,18 [0,73; 1,90] p=0,5059	1,10 [0,82; 1,48] p=0,5053	3,80% [-7,50%; 15,20%] p=0,5051	1,05 [0,72; 1,53] p=0,7844
Schmerz – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7877								
0	33/90 (36,7%)	NA [16,62; NA]	24/71 (33,8%)	NA [6,34; NA]	1,13 [0,59; 2,18] p=0,7068	1,08 [0,71; 1,66] p=0,7069	2,90% [-12,00%; 17,70%] p=0,7052	1,02 [0,60; 1,74] p=0,9268
≥1	48/105 (45,7%)	3,75 [1,97; NA]	50/122 (41,0%)	28,25 [2,92; NA]	1,21 [0,72; 2,05] p=0,4741	1,11 [0,83; 1,50] p=0,4724	4,70% [-8,20%; 17,70%] p=0,4730	1,13 [0,76; 1,69] p=0,5351
Dyspnoe – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
Dyspnoe – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Dyspnoe – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	90/195 (46,2%)	11,79 [4,14; NA]	65/193 (33,7%)	NA [21,39; NA]	1,75 [1,15; 2,67] p=0,0093	1,38 [1,08; 1,76] p=0,0095	12,80% [3,30%; 22,20%] p=0,0081	1,44 [1,04; 1,98] p=0,0280
Dyspnoe – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2176								
männlich	49/108 (45,4%)	14,98 [4,63; NA]	43/117 (36,8%)	NA [8,44; NA]	1,43 [0,84; 2,44] p=0,1899	1,23 [0,90; 1,69] p=0,1902	8,60% [-4,20%; 21,40%] p=0,1878	1,20 [0,79; 1,80] p=0,3933

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
weiblich	41/87 (47,1%)	9,69 [1,91; NA]	22/76 (28,9%)	55,39 [12,19; NA]	2,19 [1,14; 4,19] p=0,0178	1,63 [1,07; 2,47] p=0,0219	18,20% [3,60%; 32,80%] p=0,0149	1,79 [1,06; 3,01] p=0,0281
Dyspnoe – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2510								
<65	53/108 (49,1%)	13,44 [3,02; NA]	37/97 (38,1%)	33,12 [4,93; NA]	1,56 [0,90; 2,73] p=0,1163	1,29 [0,94; 1,77] p=0,1205	10,90% [-2,60%; 24,40%] p=0,1126	1,18 [0,77; 1,79] p=0,4475
≥65	37/87 (42,5%)	9,27 [3,06; NA]	28/96 (29,2%)	NA [55,39; NA]	1,80 [0,97; 3,31] p=0,0600	1,46 [0,98; 2,17] p=0,0620	13,40% [-0,40%; 27,20%] p=0,0578	1,73 [1,06; 2,82] p=0,0294
Dyspnoe – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=NA								
asiatisch	12/30 (40,0%)	NA [2,86; NA]	12/34 (35,3%)	NA [2,83; NA]	1,22 [0,44; 3,37] p=0,7002	1,13 [0,60; 2,13] p=0,6978	4,70% [-19,10%; 28,50%] p=0,6981	1,03 [0,46; 2,29] p=0,9485
weiß	73/151 (48,3%)	9,69 [3,81; 51,74]	48/143 (33,6%)	NA [18,50; NA]	1,85 [1,16; 2,97] p=0,0102	1,44 [1,08; 1,91] p=0,0116	14,80% [3,70%; 25,90%] p=0,0091	1,45 [1,00; 2,08] p=0,0469
andere	73/151 (48,3%)	9,69 [3,81; 51,74]	48/143 (33,6%)	NA [18,50; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,45 [1,00; 2,08] p=0,0469
Dyspnoe – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=NA								
≤65 kg	30/62 (48,4%)	4,14 [1,08; NA]	26/74 (35,1%)	NA [3,06; NA]	1,73 [0,87; 3,45] p=0,1192	1,38 [0,92; 2,06] p=0,1190	13,30% [-3,30%; 29,80%] p=0,1160	1,45 [0,86; 2,46] p=0,1626

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>65 kg bis 85 kg	38/96 (39,6%)	NA [6,57; NA]	27/74 (36,5%)	55,39 [6,28; NA]	1,14 [0,61; 2,13] p=0,6813	1,08 [0,73; 1,60] p=0,6816	3,10% [-11,60%; 17,80%] p=0,6796	0,98 [0,60; 1,61] p=0,9410
>85 kg	22/37 (59,5%)	4,63 [1,08; 16,72]	12/45 (26,7%)	NA [21,39; NA]	4,03 [1,59; 10,23] p=0,0029	2,23 [1,28; 3,88] p=0,0045	32,80% [12,40%; 53,20%] p=0,0017	3,11 [1,53; 6,30] p=0,0017
Dyspnoe – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=NA								
IIIa/IIIb	37/72 (51,4%)	4,63 [1,91; 16,72]	23/70 (32,9%)	33,12 [3,02; NA]	2,16 [1,09; 4,26] p=0,0259	1,56 [1,04; 2,34] p=0,0297	18,50% [2,60%; 34,50%] p=0,0228	1,50 [0,89; 2,54] p=0,1251
I	37/72 (51,4%)	4,63 [1,91; 16,72]	23/70 (32,9%)	33,12 [3,02; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,50 [0,89; 2,54] p=0,1251
II	37/76 (48,7%)	6,57 [2,37; NA]	31/80 (38,8%)	NA [5,13; NA]	1,50 [0,79; 2,83] p=0,2125	1,26 [0,88; 1,80] p=0,2133	9,90% [-5,60%; 25,40%] p=0,2090	1,40 [0,87; 2,25] p=0,1700
Dyspnoe – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=NA								
Liste A	66/147 (44,9%)	13,96 [3,84; NA]	45/146 (30,8%)	NA [18,50; NA]	1,83 [1,13; 2,95] p=0,0132	1,46 [1,08; 1,97] p=0,0146	14,10% [3,10%; 25,10%] p=0,0121	1,48 [1,01; 2,16] p=0,0436
Liste B	24/48 (50,0%)	6,57 [1,91; NA]	20/47 (42,6%)	55,39 [2,83; NA]	1,35 [0,60; 3,03] p=0,4691	1,18 [0,76; 1,82] p=0,4688	7,40% [-12,60%; 27,40%] p=0,4655	1,26 [0,69; 2,28] p=0,4499
Dyspnoe – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4431								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
<60 ml/min	31/69 (44,9%)	4,57 [1,91; NA]	19/62 (30,6%)	NA [6,74; NA]	1,85 [0,90; 3,79] p=0,0942	1,47 [0,93; 2,31] p=0,1005	14,30% [-2,10%; 30,70%] p=0,0881	1,71 [0,96; 3,02] p=0,0667
≥60 ml/min	59/126 (46,8%)	16,59 [4,89; NA]	46/131 (35,1%)	NA [16,66; NA]	1,63 [0,99; 2,69] p=0,0567	1,33 [0,99; 1,80] p=0,0584	11,70% [-0,20%; 23,70%] p=0,0547	1,29 [0,88; 1,90] p=0,1981
Dyspnoe – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,7775								
ja	71/140 (50,7%)	5,68 [2,86; 16,59]	51/137 (37,2%)	18,50 [5,13; NA]	1,74 [1,07; 2,80] p=0,0240	1,36 [1,04; 1,79] p=0,0258	13,50% [1,90%; 25,10%] p=0,0224	1,35 [0,94; 1,94] p=0,1001
nein	19/55 (34,5%)	NA [3,81; NA]	14/56 (25,0%)	NA [55,39; NA]	1,58 [0,70; 3,60] p=0,2735	1,38 [0,77; 2,47] p=0,2757	9,50% [-7,40%; 26,50%] p=0,2691	1,48 [0,74; 2,95] p=0,2676
Dyspnoe – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=NA								
I	18/39 (46,2%)	51,74 [1,48; NA]	11/36 (30,6%)	NA [5,13; NA]	1,95 [0,76; 5,03] p=0,1686	1,51 [0,83; 2,75] p=0,1763	15,60% [-6,10%; 37,30%] p=0,1590	1,50 [0,70; 3,17] p=0,2956
II	27/56 (48,2%)	11,79 [3,02; NA]	21/60 (35,0%)	NA [6,67; NA]	1,73 [0,82; 3,65] p=0,1505	1,38 [0,89; 2,14] p=0,1525	13,20% [-4,60%; 31,00%] p=0,1457	1,35 [0,77; 2,40] p=0,2990
III	8/19 (42,1%)	9,15 [0,99; NA]	7/18 (38,9%)	NA [2,00; NA]	1,14 [0,31; 4,25] p=0,8443	1,08 [0,49; 2,37] p=0,8424	3,20% [-28,40%; 34,80%] p=0,8420	1,51 [0,55; 4,17] p=0,4275
Dyspnoe – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,6245								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
anomal	8/11 (72,7%)	2,83 [0,95; 13,44]	9/15 (60,0%)	2,00 [1,05; NA]	1,78 [0,33; 9,55] p=0,5087	1,21 [0,70; 2,10] p=0,4924	12,70% [-23,40%; 48,90%] p=0,4902	1,15 [0,44; 2,98] p=0,7777
normal	82/184 (44,6%)	14,98 [4,57; NA]	56/178 (31,5%)	NA [33,12; NA]	1,75 [1,14; 2,69] p=0,0104	1,42 [1,08; 1,86] p=0,0115	13,10% [3,20%; 23,00%] p=0,0095	1,47 [1,05; 2,06] p=0,0265
Dyspnoe – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,7333								
ja	89/184 (48,4%)	11,79 [4,14; NA]	61/171 (35,7%)	NA [18,50; NA]	1,69 [1,10; 2,59] p=0,0157	1,36 [1,05; 1,74] p=0,0172	12,70% [2,50%; 22,90%] p=0,0145	1,42 [1,02; 1,97] p=0,0355
nein	1/11 (9,1%)	NA [1,02; NA]	4/22 (18,2%)	NA [1,05; NA]	0,45 [0,04; 4,60] p=0,4990	0,50 [0,06; 3,96] p=0,5113	-9,10% [-32,50%; 14,30%] p=0,4467	1,13 [0,13; 10,14] p=0,9124
Dyspnoe – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,2815								
anomal	26/51 (51,0%)	9,27 [2,83; NA]	18/55 (32,7%)	NA [6,67; NA]	2,14 [0,97; 4,69] p=0,0579	1,56 [0,98; 2,48] p=0,0616	18,30% [-0,20%; 36,70%] p=0,0530	1,58 [0,87; 2,89] p=0,1356
normal	16/44 (36,4%)	NA [2,79; NA]	19/52 (36,5%)	33,12 [11,04; NA]	0,99 [0,43; 2,29] p=0,9859	0,99 [0,59; 1,69] p=0,9859	-0,20% [-19,50%; 19,10%] p=0,9859	0,97 [0,50; 1,89] p=0,9278
Dyspnoe – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4077								
Hochrisiko	8/17 (47,1%)	17,54 [1,02; NA]	4/19 (21,1%)	NA [2,00; NA]	3,33 [0,78; 14,31] p=0,1032	2,23 [0,82; 6,11] p=0,1171	26,00% [-4,00%; 56,00%] p=0,0891	2,08 [0,63; 6,94] p=0,2311

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Standardrisiko	65/138 (47,1%)	9,69 [3,75; NA]	54/147 (36,7%)	55,39 [6,74; NA]	1,53 [0,95; 2,46] p=0,0767	1,28 [0,97; 1,69] p=0,0777	10,40% [-1,00%; 21,80%] p=0,0748	1,28 [0,89; 1,83] p=0,1841
Dyspnoe – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4860								
0	38/90 (42,2%)	NA [3,81; NA]	19/71 (26,8%)	NA [NA; NA]	2,00 [1,02; 3,92] p=0,0423	1,58 [1,00; 2,48] p=0,0492	15,50% [1,00%; 30,00%] p=0,0366	1,73 [0,99; 3,00] p=0,0521
≥1	52/105 (49,5%)	7,62 [2,37; 17,54]	46/122 (37,7%)	33,12 [4,93; NA]	1,62 [0,95; 2,75] p=0,0737	1,31 [0,97; 1,77] p=0,0737	11,80% [-1,00%; 24,70%] p=0,0717	1,33 [0,90; 1,99] p=0,1546
Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	96/195 (49,2%)	9,23 [4,70; 27,76]	77/193 (39,9%)	38,54 [11,30; 57,69]	1,44 [0,97; 2,15] p=0,0708	1,23 [0,98; 1,54] p=0,0745	9,20% [-0,80%; 19,10%] p=0,0710	1,17 [0,86; 1,58] p=0,3193
Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0623								
männlich	53/108 (49,1%)	9,27 [4,73; 52,30]	39/117 (33,3%)	40,64 [32,62; NA]	1,93 [1,13; 3,30] p=0,0167	1,47 [1,07; 2,03] p=0,0179	15,70% [3,00%; 28,50%] p=0,0153	1,46 [0,96; 2,21] p=0,0749
weiblich	43/87 (49,4%)	7,42 [2,86; NA]	38/76 (50,0%)	3,94 [2,00; 49,87]	0,98 [0,53; 1,81] p=0,9418	0,99 [0,72; 1,35] p=0,9416	-0,60% [-16,00%; 14,80%] p=0,9416	0,85 [0,55; 1,32] p=0,4731
Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3619								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
<65	60/108 (55,6%)	7,75 [2,92; 27,76]	37/97 (38,1%)	38,73 [4,73; NA]	2,03 [1,16; 3,54] p=0,0129	1,46 [1,07; 1,98] p=0,0155	17,40% [3,90%; 30,90%] p=0,0113	1,33 [0,89; 2,01] p=0,1687
≥65	36/87 (41,4%)	11,17 [4,73; NA]	40/96 (41,7%)	38,54 [11,14; 57,69]	0,99 [0,55; 1,78] p=0,9687	0,99 [0,70; 1,40] p=0,9686	-0,30% [-14,60%; 14,00%] p=0,9686	0,99 [0,63; 1,56] p=0,9663
Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1821								
weiß	77/151 (51,0%)	7,75 [4,67; 24,15]	59/143 (41,3%)	34,79 [6,47; 52,24]	1,48 [0,93; 2,35] p=0,0948	1,24 [0,96; 1,59] p=0,0973	9,70% [-1,60%; 21,10%] p=0,0926	1,16 [0,82; 1,63] p=0,3994
asiatisch	13/30 (43,3%)	NA [3,75; NA]	13/34 (38,2%)	38,73 [1,91; NA]	1,24 [0,45; 3,36] p=0,6810	1,13 [0,63; 2,05] p=0,6784	5,10% [-19,00%; 29,20%] p=0,6785	0,86 [0,40; 1,87] p=0,7128
andere	13/30 (43,3%)	NA [3,75; NA]	13/34 (38,2%)	38,73 [1,91; NA]	1,24 [0,45; 3,36] p=0,6810	1,13 [0,63; 2,05] p=0,6784	5,10% [-19,00%; 29,20%] p=0,6785	0,86 [0,40; 1,87] p=0,7128
Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0373								
≤65 kg	30/62 (48,4%)	4,93 [2,83; 56,08]	35/74 (47,3%)	6,37 [2,83; 17,31]	1,04 [0,53; 2,05] p=0,8995	1,02 [0,72; 1,46] p=0,8991	1,10% [-15,80%; 17,90%] p=0,8992	0,82 [0,50; 1,34] p=0,4239
>65 kg bis 85 kg	46/96 (47,9%)	9,27 [4,67; NA]	28/74 (37,8%)	49,87 [4,70; NA]	1,51 [0,81; 2,80] p=0,1901	1,27 [0,89; 1,81] p=0,1971	10,10% [-4,80%; 25,00%] p=0,1849	1,20 [0,75; 1,91] p=0,4594

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>85 kg	21/37 (56,8%)	4,73 [1,94; 50,69]	13/45 (28,9%)	NA [38,54; NA]	3,23 [1,29; 8,07] p=0,0113	1,97 [1,15; 3,36] p=0,0138	27,90% [7,10%; 48,60%] p=0,0085	2,35 [1,18; 4,69] p=0,0157
Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,5429								
Liste A	70/147 (47,6%)	9,27 [4,86; 50,69]	55/146 (37,7%)	38,73 [6,50; NA]	1,50 [0,94; 2,40] p=0,0857	1,26 [0,97; 1,65] p=0,0876	9,90% [-1,30%; 21,20%] p=0,0836	1,12 [0,79; 1,59] p=0,5356
Liste B	26/48 (54,2%)	2,86 [1,84; NA]	22/47 (46,8%)	34,79 [6,47; 57,69]	1,34 [0,60; 3,01] p=0,4756	1,16 [0,78; 1,73] p=0,4752	7,40% [-12,70%; 27,40%] p=0,4721	1,33 [0,76; 2,36] p=0,3210
Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4894								
<60 ml/min	33/69 (47,8%)	4,86 [2,14; 12,95]	23/62 (37,1%)	38,54 [4,67; NA]	1,55 [0,77; 3,13] p=0,2170	1,29 [0,86; 1,94] p=0,2214	10,70% [-6,10%; 27,60%] p=0,2117	1,39 [0,81; 2,37] p=0,2276
≥60 ml/min	63/126 (50,0%)	13,01 [4,73; 52,30]	54/131 (41,2%)	38,73 [6,50; NA]	1,43 [0,87; 2,33] p=0,1585	1,21 [0,93; 1,59] p=0,1593	8,80% [-3,40%; 20,90%] p=0,1562	1,08 [0,75; 1,56] p=0,6730
Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9878								
ja	71/140 (50,7%)	4,73 [2,86; 11,30]	55/137 (40,1%)	32,62 [4,67; 57,69]	1,53 [0,95; 2,47] p=0,0779	1,26 [0,97; 1,64] p=0,0801	10,60% [-1,10%; 22,20%] p=0,0757	1,17 [0,82; 1,67] p=0,3746
nein	25/55 (45,5%)	50,69 [9,20; NA]	22/56 (39,3%)	52,24 [13,44; NA]	1,29 [0,61; 2,74] p=0,5127	1,16 [0,75; 1,79] p=0,5117	6,20% [-12,20%; 24,50%] p=0,5100	1,14 [0,64; 2,03] p=0,6542

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=NA								
II	30/56 (53,6%)	7,42 [2,92; NA]	17/60 (28,3%)	NA [49,87; NA]	2,92 [1,35; 6,30] p=0,0059	1,89 [1,18; 3,03] p=0,0080	25,20% [7,90%; 42,60%] p=0,0043	1,97 [1,08; 3,58] p=0,0262
I	18/39 (46,2%)	50,69 [3,19; NA]	16/36 (44,4%)	6,50 [2,92; NA]	1,07 [0,43; 2,66] p=0,8827	1,04 [0,63; 1,71] p=0,8820	1,70% [-20,80%; 24,30%] p=0,8819	0,72 [0,36; 1,44] p=0,3557
III	12/19 (63,2%)	1,92 [1,02; 9,27]	8/18 (44,4%)	38,73 [1,91; NA]	2,14 [0,57; 7,99] p=0,2601	1,42 [0,76; 2,64] p=0,2668	18,70% [-12,90%; 50,30%] p=0,2455	3,42 [1,26; 9,31] p=0,0158
Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,9612								
anomal	9/11 (81,8%)	4,30 [0,95; 9,27]	9/15 (60,0%)	2,89 [1,05; 52,24]	3,00 [0,47; 19,04] p=0,2429	1,36 [0,83; 2,25] p=0,2225	21,80% [-11,90%; 55,50%] p=0,2041	1,24 [0,48; 3,23] p=0,6606
normal	87/184 (47,3%)	9,27 [4,70; 51,74]	68/178 (38,2%)	38,73 [13,44; NA]	1,45 [0,95; 2,21] p=0,0813	1,24 [0,97; 1,57] p=0,0831	9,10% [-1,10%; 19,20%] p=0,0795	1,19 [0,86; 1,63] p=0,2929
Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,2091								
ja	93/184 (50,5%)	9,27 [4,70; 50,69]	72/171 (42,1%)	38,54 [11,30; 57,69]	1,41 [0,92; 2,14] p=0,1117	1,20 [0,96; 1,51] p=0,1140	8,40% [-1,90%; 18,80%] p=0,1098	1,16 [0,85; 1,58] p=0,3385
nein	3/11 (27,3%)	1,12 [1,02; 7,39]	5/22 (22,7%)	4,70 [1,05; NA]	1,27 [0,24; 6,70] p=0,7773	1,20 [0,35; 4,13] p=0,7723	4,50% [-27,10%; 36,20%] p=0,7781	2,58 [0,60; 11,07] p=0,2030

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0433								
anomal	28/51 (54,9%)	9,27 [4,67; 51,74]	16/55 (29,1%)	NA [21,62; NA]	2,97 [1,33; 6,62] p=0,0073	1,89 [1,17; 3,06] p=0,0098	25,80% [7,60%; 44,00%] p=0,0054	1,93 [1,04; 3,57] p=0,0358
normal	18/44 (40,9%)	50,69 [2,20; NA]	22/52 (42,3%)	52,24 [1,94; NA]	0,94 [0,42; 2,13] p=0,8904	0,97 [0,60; 1,56] p=0,8900	-1,40% [-21,20%; 18,40%] p=0,8898	0,81 [0,43; 1,51] p=0,5007
Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3736								
Hochrisiko	11/17 (64,7%)	3,75 [1,05; NA]	11/19 (57,9%)	4,01 [1,02; 52,24]	1,33 [0,35; 5,14] p=0,6799	1,12 [0,67; 1,88] p=0,6750	6,80% [-25,00%; 38,60%] p=0,6743	0,84 [0,36; 1,96] p=0,6939
Standardrisiko	65/138 (47,1%)	9,27 [7,36; NA]	51/147 (34,7%)	40,64 [21,62; NA]	1,68 [1,04; 2,70] p=0,0334	1,36 [1,02; 1,80] p=0,0346	12,40% [1,10%; 23,70%] p=0,0320	1,27 [0,88; 1,83] p=0,2062
Insomnie – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6067								
0	43/90 (47,8%)	12,95 [3,75; NA]	29/71 (40,8%)	40,64 [6,34; NA]	1,32 [0,71; 2,48] p=0,3812	1,17 [0,82; 1,67] p=0,3848	6,90% [-8,50%; 22,30%] p=0,3777	1,11 [0,69; 1,78] p=0,6712
≥1	53/105 (50,5%)	7,36 [3,06; 18,92]	48/122 (39,3%)	38,54 [11,30; 57,69]	1,57 [0,93; 2,66] p=0,0932	1,28 [0,96; 1,72] p=0,0929	11,10% [-1,80%; 24,00%] p=0,0910	1,26 [0,85; 1,86] p=0,2474
Appetitlosigkeit – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
Appetitlosigkeit – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Gesamt	67/195 (34,4%)	NA [NA; NA]	57/193 (29,5%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,81; 1,91] p=0,3130	1,16 [0,87; 1,55] p=0,3142	4,80% [-4,50%; 14,10%] p=0,3137	1,14 [0,80; 1,63] p=0,4662
Appetitlosigkeit – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2693								
männlich	38/108 (35,2%)	NA [11,11; NA]	32/117 (27,4%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,82; 2,54] p=0,2057	1,29 [0,87; 1,90] p=0,2065	7,80% [-4,30%; 19,90%] p=0,2043	1,32 [0,83; 2,12] p=0,2437
weiblich	29/87 (33,3%)	NA [7,42; NA]	25/76 (32,9%)	NA [4,67; NA]	1,02 [0,53; 1,96] p=0,9528	1,01 [0,65; 1,57] p=0,9527	0,40% [-14,00%; 14,90%] p=0,9527	0,88 [0,52; 1,50] p=0,6405
Appetitlosigkeit – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2854								
<65	36/108 (33,3%)	NA [NA; NA]	29/97 (29,9%)	NA [18,89; NA]	1,17 [0,65; 2,12] p=0,5985	1,11 [0,74; 1,67] p=0,5985	3,40% [-9,30%; 16,20%] p=0,5967	0,95 [0,58; 1,55] p=0,8335
≥65	31/87 (35,6%)	NA [4,76; NA]	28/96 (29,2%)	NA [23,72; NA]	1,34 [0,72; 2,50] p=0,3514	1,22 [0,80; 1,86] p=0,3509	6,50% [-7,10%; 20,00%] p=0,3501	1,38 [0,83; 2,31] p=0,2127
Appetitlosigkeit – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=NA								
weiß	49/151 (32,5%)	NA [NA; NA]	41/143 (28,7%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,73; 1,97] p=0,4830	1,13 [0,80; 1,60] p=0,4832	3,80% [-6,70%; 14,30%] p=0,4815	1,05 [0,69; 1,59] p=0,8251
asiatisch	12/30 (40,0%)	NA [3,98; NA]	10/34 (29,4%)	NA [6,28; NA]	1,60 [0,57; 4,52] p=0,3772	1,36 [0,69; 2,69] p=0,3759	10,60% [-12,70%; 33,90%] p=0,3727	1,24 [0,53; 2,87] p=0,6226

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
andere	49/151 (32,5%)	NA [NA; NA]	41/143 (28,7%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,73; 1,97] p=0,4830	1,13 [0,80; 1,60] p=0,4832	3,80% [-6,70%; 14,30%] p=0,4815	1,05 [0,69; 1,59] p=0,8251
Appetitlosigkeit – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6808								
≤65 kg	24/62 (38,7%)	NA [3,65; NA]	26/74 (35,1%)	NA [2,83; NA]	1,17 [0,58; 2,35] p=0,6679	1,10 [0,71; 1,71] p=0,6663	3,60% [-12,70%; 19,90%] p=0,6671	0,98 [0,56; 1,70] p=0,9313
>65 kg bis 85 kg	30/96 (31,3%)	NA [NA; NA]	19/74 (25,7%)	NA [23,72; NA]	1,32 [0,67; 2,59] p=0,4276	1,22 [0,75; 1,98] p=0,4302	5,60% [-8,00%; 19,20%] p=0,4219	1,17 [0,66; 2,07] p=0,5992
>85 kg	13/37 (35,1%)	NA [2,86; NA]	12/45 (26,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,49 [0,68; 3,27] p=0,3197
Appetitlosigkeit – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=NA								
Liste A	53/147 (36,1%)	NA [7,42; NA]	44/146 (30,1%)	NA [23,72; NA]	1,31 [0,80; 2,13] p=0,2827	1,20 [0,86; 1,66] p=0,2835	5,90% [-4,80%; 16,70%] p=0,2808	1,17 [0,78; 1,75] p=0,4423
Liste B	14/48 (29,2%)	NA [NA; NA]	13/47 (27,7%)	NA [22,27; NA]	1,08 [0,44; 2,63] p=0,8713	1,05 [0,56; 2,00] p=0,8707	1,50% [-16,60%; 19,60%] p=0,8706	0,98 [0,46; 2,09] p=0,9617
Appetitlosigkeit – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1214								
<60 ml/min	29/69 (42,0%)	3,78 [2,00; NA]	18/62 (29,0%)	NA [4,67; NA]	1,77 [0,86; 3,67] p=0,1229	1,45 [0,90; 2,33] p=0,1291	13,00% [-3,20%; 29,20%] p=0,1164	1,65 [0,91; 2,96] p=0,0972

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
≥60 ml/min	38/126 (30,2%)	NA [NA; NA]	39/131 (29,8%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,60; 1,74] p=0,9460	1,01 [0,70; 1,47] p=0,9459	0,40% [-10,80%; 11,60%] p=0,9459	0,90 [0,58; 1,41] p=0,6464
Appetitlosigkeit – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,8097								
ja	52/140 (37,1%)	NA [6,04; NA]	42/137 (30,7%)	NA [23,72; NA]	1,34 [0,81; 2,20] p=0,2552	1,21 [0,87; 1,69] p=0,2564	6,50% [-4,60%; 17,60%] p=0,2530	1,15 [0,76; 1,72] p=0,5094
nein	15/55 (27,3%)	NA [NA; NA]	15/56 (26,8%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,44; 2,37] p=0,9541	1,02 [0,55; 1,88] p=0,9539	0,50% [-16,00%; 17,00%] p=0,9539	1,02 [0,50; 2,08] p=0,9658
Appetitlosigkeit – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,1485								
I	10/39 (25,6%)	NA [NA; NA]	8/36 (22,2%)	NA [18,89; NA]	1,21 [0,42; 3,50] p=0,7308	1,15 [0,51; 2,60] p=0,7297	3,40% [-15,90%; 22,70%] p=0,7284	1,00 [0,39; 2,53] p=0,9932
II	25/56 (44,6%)	18,89 [3,75; NA]	20/60 (33,3%)	NA [6,44; NA]	1,61 [0,76; 3,42] p=0,2136	1,34 [0,84; 2,13] p=0,2149	11,30% [-6,30%; 29,00%] p=0,2094	1,26 [0,70; 2,27] p=0,4434
III	10/19 (52,6%)	2,78 [1,02; NA]	4/18 (22,2%)	NA [5,62; NA]	3,89 [0,93; 16,25] p=0,0601	2,37 [0,90; 6,21] p=0,0795	30,40% [0,90%; 60,00%] p=0,0437	4,11 [1,28; 13,21] p=0,0177
Appetitlosigkeit – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,3675								
anomal	8/11 (72,7%)	1,89 [0,95; 3,71]	7/15 (46,7%)	6,44 [1,02; NA]	3,05 [0,57; 16,19] p=0,1926	1,56 [0,81; 2,99] p=0,1815	26,10% [-10,40%; 62,50%] p=0,1613	1,84 [0,66; 5,12] p=0,2416

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
normal	59/184 (32,1%)	NA [NA; NA]	50/178 (28,1%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,77; 1,90] p=0,4104	1,14 [0,83; 1,56] p=0,4108	4,00% [-5,50%; 13,40%] p=0,4090	1,09 [0,75; 1,60] p=0,6376
Appetitlosigkeit – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9815								
ja	67/184 (36,4%)	NA [27,89; NA]	50/171 (29,2%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,89; 2,16] p=0,1514	1,25 [0,92; 1,68] p=0,1536	7,20% [-2,60%; 16,90%] p=0,1488	1,23 [0,85; 1,77] p=0,2690
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	7/22 (31,8%)	2,40 [1,05; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-31,80% [-51,30%; -12,40%] p=0,0014	NA [NA; NA] p=0,9966
Appetitlosigkeit – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0048								
anomal	24/51 (47,1%)	9,27 [1,91; NA]	14/55 (25,5%)	NA [23,72; NA]	2,60 [1,15; 5,90] p=0,0211	1,85 [1,08; 3,17] p=0,0251	21,60% [3,70%; 39,50%] p=0,0180	2,02 [1,04; 3,91] p=0,0371
normal	9/44 (20,5%)	NA [NA; NA]	19/52 (36,5%)	NA [2,89; NA]	0,45 [0,18; 1,13] p=0,0857	0,56 [0,28; 1,11] p=0,0964	-16,10% [-33,80%; 1,60%] p=0,0749	0,46 [0,21; 1,03] p=0,0581
Appetitlosigkeit – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1400								
Hochrisiko	3/17 (17,6%)	NA [NA; NA]	5/19 (26,3%)	NA [1,05; NA]	0,60 [0,12; 3,01] p=0,5380	0,67 [0,19; 2,40] p=0,5384	-8,70% [-35,50%; 18,20%] p=0,5267	0,46 [0,11; 1,97] p=0,2959
Standardrisiko	55/138 (39,9%)	NA [3,98; NA]	46/147 (31,3%)	NA [23,72; NA]	1,46 [0,89; 2,37] p=0,1317	1,27 [0,93; 1,75] p=0,1326	8,60% [-2,50%; 19,60%] p=0,1301	1,30 [0,88; 1,92] p=0,1939

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Appetitlosigkeit – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,8703								
0	27/90 (30,0%)	NA [NA; NA]	17/71 (23,9%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,67; 2,76] p=0,3934	1,25 [0,74; 2,11] p=0,3963	6,10% [-7,70%; 19,80%] p=0,3868	1,22 [0,67; 2,24] p=0,5204
≥1	40/105 (38,1%)	NA [3,78; NA]	40/122 (32,8%)	NA [18,89; NA]	1,26 [0,73; 2,18] p=0,4049	1,16 [0,82; 1,65] p=0,4036	5,30% [-7,20%; 17,80%] p=0,4043	1,14 [0,74; 1,77] p=0,5567
Obstipation – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
Obstipation – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	106/195 (54,4%)	12,26 [3,88; 22,11]	91/193 (47,2%)	6,14 [3,29; 26,12]	1,33 [0,89; 1,98] p=0,1638	1,15 [0,94; 1,40] p=0,1640	7,10% [-2,90%; 17,00%] p=0,1622	1,00 [0,68; 1,47] p=0,9891
Obstipation – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6728								
männlich	30/108 (27,8%)	NA [NA; NA]	33/117 (28,2%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,55; 1,75] p=0,9433	0,98 [0,65; 1,50] p=0,9431	-0,40% [-12,20%; 11,30%] p=0,9431	0,97 [0,59; 1,59] p=0,9019
weiblich	26/87 (29,9%)	NA [NA; NA]	18/76 (23,7%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,68; 2,77] p=0,3751	1,26 [0,75; 2,11] p=0,3772	6,20% [-7,40%; 19,80%] p=0,3701	1,16 [0,64; 2,12] p=0,6286
Obstipation – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0191								
<65	25/108 (23,1%)	NA [NA; NA]	28/97 (28,9%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,40; 1,39] p=0,3517	0,80 [0,50; 1,28] p=0,3515	-5,70% [-17,70%; 6,30%] p=0,3513	0,68 [0,40; 1,16] p=0,1589

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
≥65	31/87 (35,6%)	NA [3,75; NA]	23/96 (24,0%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,93; 3,34] p=0,0846	1,49 [0,94; 2,34] p=0,0871	11,70% [-1,50%; 24,90%] p=0,0830	1,69 [0,99; 2,90] p=0,0560
Obstipation – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3380								
weiß	45/151 (29,8%)	NA [NA; NA]	34/143 (23,8%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,81; 2,29] p=0,2449	1,25 [0,85; 1,84] p=0,2467	6,00% [-4,10%; 16,10%] p=0,2421	1,20 [0,77; 1,87] p=0,4244
asiatisch	9/30 (30,0%)	NA [7,59; NA]	9/34 (26,5%)	NA [11,79; NA]	1,19 [0,40; 3,54] p=0,7559	1,13 [0,52; 2,48] p=0,7540	3,50% [-18,60%; 25,60%] p=0,7544	1,01 [0,40; 2,55] p=0,9806
andere	84/151 (55,6%)	8,54 [3,88; 22,11]	63/143 (44,1%)	14,00 [3,25; 50,59]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,20 [0,77; 1,87] p=0,4244
Obstipation – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1915								
≤65 kg	20/62 (32,3%)	NA [4,67; NA]	22/74 (29,7%)	NA [11,30; NA]	1,13 [0,54; 2,33] p=0,7515	1,08 [0,66; 1,79] p=0,7504	2,50% [-13,10%; 18,10%] p=0,7510	1,01 [0,55; 1,86] p=0,9640
>65 kg bis 85 kg	55/96 (57,3%)	15,24 [3,75; 33,15]	35/74 (47,3%)	4,70 [1,97; 55,26]	1,50 [0,81; 2,75] p=0,1969	1,21 [0,90; 1,63] p=0,2045	10,00% [-5,10%; 25,10%] p=0,1938	1,63 [0,84; 3,16] p=0,1482
>85 kg	9/37 (24,3%)	NA [13,14; NA]	16/45 (35,6%)	NA [3,84; NA]	0,58 [0,22; 1,53] p=0,2746	0,68 [0,34; 1,37] p=0,2817	-11,20% [-30,90%; 8,40%] p=0,2630	0,62 [0,27; 1,40] p=0,2516
Obstipation – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6485								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
I	16/47 (34,0%)	NA [7,39; NA]	11/43 (25,6%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,60; 3,74] p=0,3843	1,33 [0,70; 2,54] p=0,3865	8,50% [-10,30%; 27,30%] p=0,3778	1,35 [0,63; 2,92] p=0,4388
II	18/76 (23,7%)	NA [NA; NA]	18/80 (22,5%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,51; 2,25] p=0,8612	1,05 [0,59; 1,87] p=0,8607	1,20% [-12,00%; 14,40%] p=0,8608	1,05 [0,54; 2,01] p=0,8926
IIIa/IIIb	22/72 (30,6%)	NA [7,33; NA]	22/70 (31,4%)	24,02 [3,78; NA]	0,96 [0,47; 1,96] p=0,9108	0,97 [0,59; 1,59] p=0,9104	-0,90% [-16,10%; 14,30%] p=0,9105	0,83 [0,46; 1,50] p=0,5287
Obstipation – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,5356								
Liste A	43/147 (29,3%)	NA [NA; NA]	37/146 (25,3%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,73; 2,04] p=0,4534	1,15 [0,79; 1,68] p=0,4535	3,90% [-6,30%; 14,10%] p=0,4522	1,11 [0,72; 1,73] p=0,6316
Liste B	13/48 (27,1%)	NA [NA; NA]	14/47 (29,8%)	NA [11,30; NA]	0,88 [0,36; 2,14] p=0,7714	0,91 [0,48; 1,72] p=0,7703	-2,70% [-20,80%; 15,40%] p=0,7701	0,84 [0,40; 1,79] p=0,6589
Obstipation – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=NA								
<60 ml/min	22/69 (31,9%)	NA [3,75; NA]	12/62 (19,4%)	NA [NA; NA]	1,95 [0,87; 4,38] p=0,1037	1,65 [0,89; 3,04] p=0,1111	12,50% [-2,20%; 27,30%] p=0,0960	1,81 [0,89; 3,65] p=0,0994
≥60 ml/min	34/126 (27,0%)	NA [NA; NA]	39/131 (29,8%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,51; 1,50] p=0,6211	0,91 [0,61; 1,34] p=0,6208	-2,80% [-13,80%; 8,20%] p=0,6200	0,82 [0,52; 1,29] p=0,3858
Obstipation – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,1272								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
ja	38/140 (27,1%)	NA [NA; NA]	39/137 (28,5%)	NA [24,02; NA]	0,94 [0,55; 1,58] p=0,8060	0,95 [0,65; 1,39] p=0,8057	-1,30% [-11,90%; 9,20%] p=0,8057	0,85 [0,55; 1,34] p=0,4928
nein	18/55 (32,7%)	NA [7,66; NA]	12/56 (21,4%)	NA [NA; NA]	1,78 [0,76; 4,18] p=0,1822	1,53 [0,81; 2,86] p=0,1867	11,30% [-5,10%; 27,70%] p=0,1772	1,67 [0,80; 3,47] p=0,1689
Obstipation – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=NA								
II	18/56 (32,1%)	NA [8,12; NA]	11/60 (18,3%)	NA [NA; NA]	2,11 [0,89; 4,99] p=0,0875	1,75 [0,91; 3,38] p=0,0933	13,80% [-1,90%; 29,50%] p=0,0841	1,80 [0,85; 3,81] p=0,1245
I	9/39 (23,1%)	NA [NA; NA]	11/36 (30,6%)	NA [2,83; NA]	0,68 [0,24; 1,91] p=0,4673	0,76 [0,35; 1,61] p=0,4665	-7,50% [-27,50%; 12,60%] p=0,4643	0,58 [0,24; 1,41] p=0,2299
III	7/19 (36,8%)	NA [1,87; NA]	2/18 (11,1%)	NA [NA; NA]	4,67 [0,82; 26,60] p=0,0721	3,32 [0,79; 13,90] p=0,1011	25,70% [-0,40%; 51,80%] p=0,0533	4,83 [1,00; 23,24] p=0,0497
Obstipation – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,5025								
anomal	6/11 (54,5%)	4,21 [0,95; NA]	5/15 (33,3%)	NA [1,05; NA]	2,40 [0,48; 11,89] p=0,2889	1,64 [0,67; 4,01] p=0,2815	21,20% [-16,70%; 59,10%] p=0,2724	1,60 [0,49; 5,25] p=0,4391
normal	50/184 (27,2%)	NA [NA; NA]	46/178 (25,8%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,67; 1,71] p=0,7745	1,05 [0,75; 1,48] p=0,7743	1,30% [-7,80%; 10,40%] p=0,7741	1,01 [0,68; 1,51] p=0,9546
Obstipation – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9828								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
ja	56/184 (30,4%)	NA [NA; NA]	45/171 (26,3%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,77; 1,95] p=0,3907	1,16 [0,83; 1,61] p=0,3915	4,10% [-5,20%; 13,50%] p=0,3888	1,14 [0,77; 1,68] p=0,5212
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	6/22 (27,3%)	12,42 [1,05; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-27,30% [-45,90%; -8,70%] p=0,0041	NA [NA; NA] p=0,9967
Obstipation – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,4073								
anomal	15/51 (29,4%)	NA [14,78; NA]	13/55 (23,6%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,57; 3,20] p=0,5024	1,24 [0,66; 2,35] p=0,5015	5,80% [-11,00%; 22,60%] p=0,5006	1,17 [0,56; 2,46] p=0,6753
normal	12/44 (27,3%)	NA [7,66; NA]	18/52 (34,6%)	NA [6,34; NA]	0,71 [0,29; 1,70] p=0,4417	0,79 [0,43; 1,45] p=0,4438	-7,30% [-25,80%; 11,10%] p=0,4353	0,78 [0,37; 1,61] p=0,4995
Obstipation – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1693								
Hochrisiko	5/17 (29,4%)	NA [1,94; NA]	8/19 (42,1%)	11,30 [1,45; NA]	0,57 [0,14; 2,29] p=0,4351	0,70 [0,28; 1,73] p=0,4375	-12,70% [-43,70%; 18,30%] p=0,4225	0,53 [0,17; 1,62] p=0,2635
Standardrisiko	42/138 (30,4%)	NA [NA; NA]	38/147 (25,9%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,75; 2,11] p=0,3902	1,18 [0,81; 1,71] p=0,3900	4,60% [-5,90%; 15,00%] p=0,3895	1,14 [0,73; 1,77] p=0,5610
Obstipation – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6381								
0	23/90 (25,6%)	NA [NA; NA]	15/71 (21,1%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,61; 2,69] p=0,5125	1,21 [0,68; 2,14] p=0,5138	4,40% [-8,70%; 17,50%] p=0,5073	1,20 [0,63; 2,31] p=0,5762

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
≥1	33/105 (31,4%)	NA [9,33; NA]	36/122 (29,5%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,62; 1,93] p=0,7543	1,06 [0,72; 1,58] p=0,7536	1,90% [-10,10%; 13,90%] p=0,7541	1,00 [0,62; 1,61] p=0,9965
Diarrhö – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
Diarrhö – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	38/195 (19,5%)	NA [NA; NA]	31/193 (16,1%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,76; 2,15] p=0,3649	1,22 [0,79; 1,88] p=0,3656	3,50% [-4,10%; 11,10%] p=0,3634	1,18 [0,73; 1,89] p=0,5064
Diarrhö – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7576								
männlich	23/108 (21,3%)	NA [NA; NA]	20/117 (17,1%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,67; 2,56] p=0,4242	1,25 [0,73; 2,14] p=0,4243	4,20% [-6,10%; 14,50%] p=0,4240	1,23 [0,67; 2,24] p=0,5038
weiblich	15/87 (17,2%)	NA [NA; NA]	11/76 (14,5%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,53; 2,87] p=0,6313	1,19 [0,58; 2,43] p=0,6313	2,80% [-8,40%; 14,00%] p=0,6283	1,11 [0,51; 2,42] p=0,7894
Diarrhö – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4468								
<65	21/108 (19,4%)	NA [NA; NA]	17/97 (17,5%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,56; 2,31] p=0,7248	1,11 [0,62; 1,98] p=0,7245	1,90% [-8,70%; 12,50%] p=0,7235	0,97 [0,51; 1,83] p=0,9162
≥65	17/87 (19,5%)	NA [NA; NA]	14/96 (14,6%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,66; 3,09] p=0,3733	1,34 [0,70; 2,55] p=0,3740	5,00% [-6,00%; 15,90%] p=0,3737	1,43 [0,70; 2,90] p=0,3216
Diarrhö – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6616								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
weiß	30/151 (19,9%)	NA [NA; NA]	23/143 (16,1%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,71; 2,35] p=0,3997	1,24 [0,76; 2,02] p=0,4007	3,80% [-5,00%; 12,50%] p=0,3973	1,14 [0,66; 1,97] p=0,6303
asiatisch	8/30 (26,7%)	NA [NA; NA]	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	2,73 [0,73; 10,21] p=0,1305	2,27 [0,76; 6,78] p=0,1431	14,90% [-4,30%; 34,10%] p=0,1277	2,21 [0,67; 7,34] p=0,1954
andere	30/151 (19,9%)	NA [NA; NA]	23/143 (16,1%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,71; 2,35] p=0,3997	1,24 [0,76; 2,02] p=0,4007	3,80% [-5,00%; 12,50%] p=0,3973	1,14 [0,66; 1,97] p=0,6303
Diarrhö – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9077								
≤65 kg	13/62 (21,0%)	NA [NA; NA]	11/74 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,63; 3,68] p=0,3542	1,41 [0,68; 2,92] p=0,3548	6,10% [-6,90%; 19,10%] p=0,3566	1,29 [0,58; 2,89] p=0,5328
>65 kg bis 85 kg	17/96 (17,7%)	NA [NA; NA]	10/74 (13,5%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,59; 3,21] p=0,4595	1,31 [0,64; 2,69] p=0,4617	4,20% [-6,70%; 15,10%] p=0,4510	1,27 [0,58; 2,77] p=0,5504
>85 kg	8/37 (21,6%)	NA [NA; NA]	10/45 (22,2%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,34; 2,76] p=0,9482	0,97 [0,43; 2,21] p=0,9479	-0,60% [-18,60%; 17,40%] p=0,9478	1,01 [0,40; 2,56] p=0,9838
Diarrhö – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8195								
I	13/72 (18,1%)	NA [NA; NA]	11/70 (15,7%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,49; 2,85] p=0,7107	1,15 [0,55; 2,39] p=0,7102	2,30% [-10,00%; 14,70%] p=0,7094	1,07 [0,48; 2,38] p=0,8757

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
II	15/76 (19,7%)	NA [NA; NA]	14/80 (17,5%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,52; 2,60] p=0,7205	1,13 [0,58; 2,18] p=0,7198	2,20% [-10,00%; 14,50%] p=0,7198	1,11 [0,53; 2,30] p=0,7851
IIIa/IIIb	13/72 (18,1%)	NA [NA; NA]	11/70 (15,7%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,49; 2,85] p=0,7107	1,15 [0,55; 2,39] p=0,7102	2,30% [-10,00%; 14,70%] p=0,7094	1,07 [0,48; 2,38] p=0,8757
Diarrhö – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,2821								
Liste A	30/147 (20,4%)	NA [NA; NA]	21/146 (14,4%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,83; 2,81] p=0,1746	1,42 [0,85; 2,36] p=0,1775	6,00% [-2,60%; 14,70%] p=0,1723	1,36 [0,78; 2,38] p=0,2784
Liste B	8/48 (16,7%)	NA [NA; NA]	10/47 (21,3%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,26; 2,08] p=0,5685	0,78 [0,34; 1,81] p=0,5680	-4,60% [-20,40%; 11,10%] p=0,5662	0,76 [0,30; 1,93] p=0,5672
Diarrhö – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7952								
<60 ml/min	6/69 (8,7%)	NA [NA; NA]	5/62 (8,1%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,31; 3,75] p=0,8969	1,08 [0,35; 3,36] p=0,8966	0,60% [-8,90%; 10,10%] p=0,8963	1,03 [0,31; 3,38] p=0,9593
≥60 ml/min	32/126 (25,4%)	NA [NA; NA]	26/131 (19,8%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,76; 2,47] p=0,2883	1,28 [0,81; 2,02] p=0,2893	5,50% [-4,70%; 15,80%] p=0,2871	1,22 [0,73; 2,05] p=0,4546
Diarrhö – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9727								
ja	29/140 (20,7%)	NA [NA; NA]	23/137 (16,8%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,71; 2,38] p=0,4037	1,23 [0,75; 2,02] p=0,4044	3,90% [-5,30%; 13,10%] p=0,4018	1,14 [0,66; 1,97] p=0,6432

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
nein	9/55 (16,4%)	NA [NA; NA]	8/56 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,42; 3,30] p=0,7622	1,15 [0,48; 2,75] p=0,7614	2,10% [-11,30%; 15,50%] p=0,7612	1,19 [0,46; 3,09] p=0,7194
Diarrhö – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9285								
I	11/39 (28,2%)	NA [NA; NA]	8/36 (22,2%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,48; 3,93] p=0,5544	1,27 [0,58; 2,80] p=0,5542	6,00% [-13,60%; 25,60%] p=0,5495	1,09 [0,44; 2,72] p=0,8527
II	9/56 (16,1%)	NA [NA; NA]	10/60 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,36; 2,56] p=0,9313	0,96 [0,42; 2,20] p=0,9310	-0,60% [-14,10%; 12,90%] p=0,9310	0,87 [0,35; 2,15] p=0,7660
III	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	1/18 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,06; 16,33] p=0,9691	0,95 [0,06; 14,04] p=0,9686	-0,30% [-14,90%; 14,30%] p=0,9687	1,14 [0,07; 18,26] p=0,9259
Diarrhö – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,5396								
anomal	2/11 (18,2%)	NA [0,95; NA]	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	3,11 [0,24; 39,54] p=0,3733	2,73 [0,28; 26,42] p=0,3865	11,50% [-14,50%; 37,60%] p=0,3864	2,56 [0,23; 28,32] p=0,4433
normal	36/184 (19,6%)	NA [NA; NA]	30/178 (16,9%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,70; 2,05] p=0,5048	1,16 [0,75; 1,80] p=0,5049	2,70% [-5,20%; 10,70%] p=0,5035	1,12 [0,69; 1,81] p=0,6549
Diarrhö – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9867								
ja	38/184 (20,7%)	NA [NA; NA]	27/171 (15,8%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,81; 2,39] p=0,2372	1,31 [0,84; 2,05] p=0,2394	4,90% [-3,10%; 12,90%] p=0,2338	1,27 [0,78; 2,09] p=0,3350

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/22 (18,2%)	NA [1,94; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-18,20% [-34,30%; -2,10%] p=0,0270	NA [NA; NA] p=0,9963
Diarrhö – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,1003								
anomal	13/51 (25,5%)	NA [NA; NA]	8/55 (14,5%)	NA [NA; NA]	2,01 [0,76; 5,35] p=0,1598	1,75 [0,79; 3,88] p=0,1661	10,90% [-4,20%; 26,10%] p=0,1571	1,78 [0,74; 4,29] p=0,2010
normal	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	10/52 (19,2%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,17; 1,72] p=0,2927	0,59 [0,22; 1,60] p=0,3004	-7,90% [-22,10%; 6,40%] p=0,2788	0,58 [0,20; 1,70] p=0,3195
Diarrhö – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1313								
Hochrisiko	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	3/19 (15,8%)	NA [1,94; NA]	0,33 [0,03; 3,56] p=0,3518	0,37 [0,04; 3,25] p=0,3717	-9,90% [-29,80%; 9,90%] p=0,3279	0,29 [0,03; 2,82] p=0,2875
Standardrisiko	31/138 (22,5%)	NA [NA; NA]	23/147 (15,6%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,86; 2,84] p=0,1429	1,44 [0,88; 2,34] p=0,1453	6,80% [-2,30%; 15,90%] p=0,1424	1,44 [0,84; 2,47] p=0,1851
Diarrhö – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1209								
0	23/90 (25,6%)	NA [NA; NA]	10/71 (14,1%)	NA [NA; NA]	2,09 [0,92; 4,75] p=0,0743	1,81 [0,93; 3,56] p=0,0832	11,50% [-0,60%; 23,60%] p=0,0634	1,76 [0,84; 3,70] p=0,1363
≥1	15/105 (14,3%)	NA [NA; NA]	21/122 (17,2%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,39; 1,65] p=0,5481	0,83 [0,45; 1,53] p=0,5486	-2,90% [-12,40%; 6,50%] p=0,5446	0,80 [0,41; 1,55] p=0,5025

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte

Anhang 4-I Tabelle 4-11: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	122/195 (62,6%)	2,14 [1,94; 3,71]	128/193 (66,3%)	1,94 [1,87; 2,83]	0,85 [0,56; 1,30] p=0,4653	0,95 [0,82; 1,09] p=0,4604	-3,50% [-12,90%; 5,80%] p=0,4611	0,81 [0,63; 1,04] p=0,1004
Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6062								
männlich	68/108 (63,0%)	1,91 [1,22; 3,02]	79/117 (67,5%)	1,94 [1,84; 2,76]	0,82 [0,47; 1,42] p=0,4739	0,93 [0,77; 1,13] p=0,4746	-4,60% [-17,00%; 7,90%] p=0,4729	0,87 [0,63; 1,21] p=0,4048
weiblich	54/87 (62,1%)	2,86 [1,97; 5,58]	49/76 (64,5%)	2,12 [1,08; 2,89]	0,90 [0,48; 1,71] p=0,7516	0,96 [0,76; 1,22] p=0,7504	-2,40% [-17,20%; 12,40%] p=0,7505	0,73 [0,50; 1,08] p=0,1163
Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7932								
<65	71/108 (65,7%)	2,17 [1,91; 3,75]	60/97 (61,9%)	1,94 [1,28; 2,92]	1,18 [0,67; 2,09] p=0,5640	1,06 [0,86; 1,31] p=0,5646	3,90% [-9,30%; 17,10%] p=0,5633	0,84 [0,59; 1,18] p=0,3115
≥65	51/87 (58,6%)	2,10 [1,87; 4,27]	68/96 (70,8%)	1,97 [1,84; 2,83]	0,58 [0,32; 1,08] p=0,0845	0,83 [0,67; 1,03] p=0,0893	-12,20% [-26,00%; 1,60%] p=0,0823	0,76 [0,53; 1,10] p=0,1439

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1526								
weiß	98/151 (64,9%)	2,14 [1,91; 3,71]	97/143 (67,8%)	1,91 [1,08; 1,97]	0,88 [0,54; 1,42] p=0,5956	0,96 [0,81; 1,13] p=0,5948	-2,90% [-13,70%; 7,90%] p=0,5946	0,76 [0,57; 1,01] p=0,0585
asiatisch	17/30 (56,7%)	2,86 [1,22; NA]	23/34 (67,6%)	1,97 [1,22; 3,78]	0,63 [0,23; 1,73] p=0,3690	0,84 [0,57; 1,24] p=0,3732	-11,00% [-34,70%; 12,70%] p=0,3638	0,63 [0,34; 1,19] p=0,1579
andere	98/151 (64,9%)	2,14 [1,91; 3,71]	97/143 (67,8%)	1,91 [1,08; 1,97]	0,88 [0,54; 1,42] p=0,5956	0,96 [0,81; 1,13] p=0,5948	-2,90% [-13,70%; 7,90%] p=0,5946	0,76 [0,57; 1,01] p=0,0585
Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=NA								
>85 kg	23/37 (62,2%)	1,94 [1,28; 5,58]	31/45 (68,9%)	1,91 [1,02; 3,94]	0,74 [0,30; 1,85] p=0,5252	0,90 [0,66; 1,24] p=0,5278	-6,70% [-27,40%; 13,90%] p=0,5235	0,77 [0,45; 1,33] p=0,3485
≤65 kg	37/62 (59,7%)	2,83 [1,97; 5,82]	50/74 (67,6%)	1,94 [1,22; 2,92]	0,71 [0,35; 1,44] p=0,3416	0,88 [0,68; 1,14] p=0,3463	-7,90% [-24,10%; 8,30%] p=0,3402	0,66 [0,43; 1,01] p=0,0575
>65 kg bis 85 kg	62/96 (64,6%)	2,00 [1,22; 3,98]	47/74 (63,5%)	1,94 [1,28; 3,68]	1,05 [0,56; 1,97] p=0,8857	1,02 [0,81; 1,28] p=0,8856	1,10% [-13,50%; 15,60%] p=0,8854	0,92 [0,63; 1,35] p=0,6701
Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=NA								
Mayo-Stadium I	41/72 (56,9%)	2,10 [1,87; 3,75]	41/70 (58,6%)	1,94 [1,08; 2,86]	0,94 [0,48; 1,82] p=0,8450	0,97 [0,73; 1,29] p=0,8444	-1,60% [-17,90%; 14,60%] p=0,8444	NA [NA; NA] NA

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Mayo-Stadium II	50/76 (65,8%)	1,97 [1,25; 4,14]	58/80 (72,5%)	1,94 [1,28; 2,89]	0,73 [0,37; 1,44] p=0,3656	0,91 [0,73; 1,12] p=0,3668	-6,70% [-21,20%; 7,80%] p=0,3635	0,81 [0,56; 1,19] p=0,2895
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	41/72 (56,9%)	2,10 [1,87; 3,75]	41/70 (58,6%)	1,94 [1,08; 2,86]	0,94 [0,48; 1,82] p=0,8450	0,97 [0,73; 1,29] p=0,8444	-1,60% [-17,90%; 14,60%] p=0,8444	0,80 [0,51; 1,23] p=0,3079
Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,8155								
Liste A	89/147 (60,5%)	2,83 [1,94; 4,27]	93/146 (63,7%)	1,97 [1,91; 2,86]	0,87 [0,55; 1,40] p=0,5785	0,95 [0,80; 1,14] p=0,5780	-3,20% [-14,30%; 7,90%] p=0,5776	0,78 [0,58; 1,04] p=0,0876
Liste B	33/48 (68,8%)	1,97 [1,05; 3,94]	35/47 (74,5%)	1,81 [1,02; 2,86]	0,75 [0,31; 1,85] p=0,5389	0,92 [0,72; 1,19] p=0,5372	-5,70% [-23,80%; 12,40%] p=0,5356	0,86 [0,54; 1,39] p=0,5377
Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5101								
<60 ml/min	39/69 (56,5%)	2,07 [1,25; 4,27]	38/62 (61,3%)	2,83 [1,91; 3,75]	0,82 [0,41; 1,65] p=0,5813	0,92 [0,69; 1,23] p=0,5792	-4,80% [-21,60%; 12,10%] p=0,5790	0,88 [0,56; 1,39] p=0,5914
≥60 ml/min	83/126 (65,9%)	2,17 [1,91; 3,75]	90/131 (68,7%)	1,91 [1,22; 2,00]	0,88 [0,52; 1,48] p=0,6295	0,96 [0,81; 1,14] p=0,6293	-2,80% [-14,30%; 8,60%] p=0,6288	0,76 [0,56; 1,02] p=0,0672
Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,7033								
ja	86/140 (61,4%)	1,97 [1,87; 2,86]	90/137 (65,7%)	1,94 [1,28; 2,40]	0,83 [0,51; 1,36] p=0,4617	0,94 [0,78; 1,12] p=0,4612	-4,30% [-15,60%; 7,10%] p=0,4604	0,77 [0,57; 1,04] p=0,0892

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
nein	36/55 (65,5%)	3,71 [1,97; 7,39]	38/56 (67,9%)	2,00 [1,87; 4,63]	0,90 [0,41; 1,98] p=0,7893	0,96 [0,74; 1,25] p=0,7885	-2,40% [-19,90%; 15,10%] p=0,7883	0,85 [0,54; 1,34] p=0,4738
Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=NA								
II	40/56 (71,4%)	2,10 [1,87; 3,71]	39/60 (65,0%)	2,83 [1,87; 3,88]	1,35 [0,61; 2,95] p=0,4598	1,10 [0,86; 1,41] p=0,4575	6,40% [-10,50%; 23,30%] p=0,4560	1,08 [0,70; 1,68] p=0,7240
I	27/39 (69,2%)	1,97 [1,08; 4,67]	26/36 (72,2%)	1,28 [1,02; 1,94]	0,86 [0,32; 2,35] p=0,7777	0,96 [0,72; 1,28] p=0,7759	-3,00% [-23,60%; 17,60%] p=0,7758	0,66 [0,38; 1,13] p=0,1283
III	11/19 (57,9%)	3,50 [0,99; 5,58]	15/18 (83,3%)	1,91 [0,99; 4,67]	0,28 [0,06; 1,28] p=0,0951	0,69 [0,45; 1,07] p=0,1012	-25,40% [-53,50%; 2,70%] p=0,0759	0,77 [0,35; 1,68] p=0,5139
Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,8223								
anomal	6/11 (54,5%)	17,61 [0,95; NA]	8/15 (53,3%)	3,91 [1,02; NA]	1,05 [0,22; 5,00] p=0,9521	1,02 [0,50; 2,10] p=0,9511	1,20% [-37,60%; 40,00%] p=0,9511	0,61 [0,20; 1,85] p=0,3842
normal	116/184 (63,0%)	2,10 [1,91; 3,02]	120/178 (67,4%)	1,91 [1,84; 2,76]	0,82 [0,54; 1,27] p=0,3833	0,94 [0,80; 1,09] p=0,3827	-4,40% [-14,20%; 5,40%] p=0,3819	0,80 [0,62; 1,04] p=0,0909
Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9375								
ja	120/184 (65,2%)	2,14 [1,91; 3,06]	121/171 (70,8%)	1,91 [1,84; 2,40]	0,78 [0,49; 1,21] p=0,2644	0,92 [0,80; 1,06] p=0,2632	-5,50% [-15,20%; 4,10%] p=0,2621	0,78 [0,61; 1,01] p=0,0581

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
nein	2/11 (18,2%)	7,98 [3,71; 12,26]	7/22 (31,8%)	2,83 [1,02; NA]	0,48 [0,08; 2,81] p=0,4142	0,57 [0,14; 2,31] p=0,4317	-13,60% [-43,60%; 16,30%] p=0,3725	0,54 [0,11; 2,75] p=0,4598
Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,3400								
anomal	31/51 (60,8%)	2,10 [1,28; 4,70]	39/55 (70,9%)	1,91 [1,05; 2,83]	0,64 [0,28; 1,43] p=0,2737	0,86 [0,65; 1,13] p=0,2773	-10,10% [-28,10%; 7,90%] p=0,2700	0,71 [0,44; 1,15] p=0,1658
normal	27/44 (61,4%)	2,14 [1,08; 9,33]	32/52 (61,5%)	2,86 [1,94; 4,63]	0,99 [0,43; 2,27] p=0,9861	1,00 [0,73; 1,37] p=0,9860	-0,20% [-19,70%; 19,40%] p=0,9860	0,99 [0,59; 1,67] p=0,9857
Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2346								
Hochrisiko	9/17 (52,9%)	3,94 [1,84; NA]	11/19 (57,9%)	1,94 [0,99; 5,72]	0,82 [0,22; 3,06] p=0,7684	0,91 [0,51; 1,65] p=0,7663	-5,00% [-37,40%; 27,50%] p=0,7651	0,52 [0,21; 1,27] p=0,1493
Standardrisiko	87/138 (63,0%)	1,97 [1,91; 2,86]	98/147 (66,7%)	1,97 [1,87; 2,83]	0,85 [0,52; 1,39] p=0,5226	0,95 [0,80; 1,12] p=0,5229	-3,60% [-14,70%; 7,50%] p=0,5218	0,86 [0,64; 1,15] p=0,3003
Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0631								
0	68/90 (75,6%)	1,97 [1,08; 2,60]	49/71 (69,0%)	1,94 [1,84; 2,86]	1,39 [0,69; 2,78] p=0,3566	1,09 [0,90; 1,33] p=0,3632	6,50% [-7,40%; 20,50%] p=0,3580	1,00 [0,69; 1,45] p=0,9844
≥1	54/105 (51,4%)	3,02 [1,94; 5,82]	79/122 (64,8%)	1,94 [1,22; 2,86]	0,58 [0,34; 0,98] p=0,0426	0,79 [0,63; 1,00] p=0,0470	-13,30% [-26,10%; -0,50%] p=0,0409	0,64 [0,45; 0,91] p=0,0123
Übelkeit und Erbrechen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Übelkeit und Erbrechen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	82/195 (42,1%)	29,21 [9,43; NA]	78/193 (40,4%)	40,80 [4,83; NA]	1,07 [0,71; 1,59] p=0,7532	1,04 [0,82; 1,32] p=0,7552	1,60% [-8,30%; 11,50%] p=0,7550	0,87 [0,64; 1,19] p=0,3896
Übelkeit und Erbrechen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4359								
männlich	39/108 (36,1%)	60,06 [16,10; NA]	45/117 (38,5%)	NA [4,14; NA]	0,90 [0,53; 1,55] p=0,7163	0,94 [0,67; 1,32] p=0,7161	-2,40% [-15,00%; 10,30%] p=0,7155	0,77 [0,50; 1,19] p=0,2405
weiblich	43/87 (49,4%)	9,43 [4,63; 41,36]	33/76 (43,4%)	6,70 [3,75; NA]	1,27 [0,69; 2,36] p=0,4447	1,14 [0,82; 1,59] p=0,4462	6,00% [-9,30%; 21,30%] p=0,4422	0,95 [0,61; 1,50] p=0,8437
Übelkeit und Erbrechen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9630								
<65	53/108 (49,1%)	14,95 [4,73; NA]	43/97 (44,3%)	7,49 [2,83; NA]	1,21 [0,70; 2,10] p=0,4978	1,11 [0,82; 1,49] p=0,4984	4,70% [-8,90%; 18,40%] p=0,4961	0,83 [0,56; 1,25] p=0,3775
≥65	29/87 (33,3%)	60,06 [9,53; NA]	35/96 (36,5%)	NA [6,50; NA]	0,87 [0,47; 1,60] p=0,6589	0,91 [0,61; 1,36] p=0,6586	-3,10% [-16,90%; 10,70%] p=0,6575	0,83 [0,50; 1,36] p=0,4509
Übelkeit und Erbrechen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4798								
weiß	66/151 (43,7%)	29,21 [7,66; NA]	60/143 (42,0%)	7,49 [3,75; NA]	1,07 [0,68; 1,71] p=0,7622	1,04 [0,80; 1,36] p=0,7619	1,80% [-9,60%; 13,10%] p=0,7617	0,83 [0,58; 1,18] p=0,2913
asiatisch	13/30 (43,3%)	27,66 [4,43; NA]	10/34 (29,4%)	NA [7,39; NA]	1,83 [0,65; 5,15] p=0,2505	1,47 [0,76; 2,86] p=0,2514	13,90% [-9,50%; 37,40%] p=0,2442	1,25 [0,54; 2,86] p=0,6006

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
andere	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	8/34 (23,5%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,19; 2,26] p=0,4993	0,71 [0,26; 1,93] p=0,5007	-6,90% [-26,40%; 12,70%] p=0,4908	1,25 [0,54; 2,86] p=0,6006
Übelkeit und Erbrechen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6863								
≤65 kg	23/62 (37,1%)	NA [9,43; NA]	30/74 (40,5%)	40,80 [3,81; NA]	0,86 [0,43; 1,73] p=0,6828	0,92 [0,60; 1,40] p=0,6827	-3,40% [-19,90%; 13,00%] p=0,6811	0,69 [0,40; 1,20] p=0,1881
>65 kg bis 85 kg	44/96 (45,8%)	14,95 [4,89; NA]	33/74 (44,6%)	10,91 [1,94; NA]	1,05 [0,57; 1,93] p=0,8726	1,03 [0,74; 1,44] p=0,8724	1,20% [-13,80%; 16,30%] p=0,8721	0,84 [0,53; 1,32] p=0,4505
>85 kg	15/37 (40,5%)	41,36 [3,71; NA]	15/45 (33,3%)	NA [3,52; NA]	1,36 [0,55; 3,36] p=0,5028	1,22 [0,69; 2,15] p=0,4996	7,20% [-13,80%; 28,20%] p=0,5007	1,09 [0,54; 2,24] p=0,8033
Übelkeit und Erbrechen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=NA								
II	37/76 (48,7%)	7,42 [3,55; NA]	34/80 (42,5%)	40,80 [3,52; NA]	1,28 [0,68; 2,41] p=0,4396	1,15 [0,81; 1,62] p=0,4387	6,20% [-9,40%; 21,80%] p=0,4374	1,10 [0,69; 1,76] p=0,6786
I	22/72 (30,6%)	NA [14,95; NA]	24/70 (34,3%)	10,91 [3,75; NA]	0,84 [0,42; 1,70] p=0,6361	0,89 [0,55; 1,43] p=0,6352	-3,70% [-19,10%; 11,70%] p=0,6347	0,63 [0,35; 1,13] p=0,1213
IIIa/IIIb	22/72 (30,6%)	NA [14,95; NA]	24/70 (34,3%)	10,91 [3,75; NA]	0,84 [0,42; 1,70] p=0,6361	0,89 [0,55; 1,43] p=0,6352	-3,70% [-19,10%; 11,70%] p=0,6347	0,63 [0,35; 1,13] p=0,1213
Übelkeit und Erbrechen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0723								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Liste A	65/147 (44,2%)	21,85 [7,66; 48,59]	55/146 (37,7%)	48,00 [5,82; NA]	1,31 [0,82; 2,09] p=0,2554	1,17 [0,89; 1,55] p=0,2562	6,50% [-4,70%; 17,80%] p=0,2534	1,00 [0,70; 1,44] p=0,9889
Liste B	17/48 (35,4%)	NA [4,73; NA]	23/47 (48,9%)	6,50 [1,91; NA]	0,57 [0,25; 1,30] p=0,1844	0,72 [0,45; 1,17] p=0,1875	-13,50% [-33,20%; 6,20%] p=0,1782	0,56 [0,30; 1,05] p=0,0718
Übelkeit und Erbrechen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0776								
<60 ml/min	27/69 (39,1%)	27,60 [4,96; NA]	18/62 (29,0%)	NA [7,39; NA]	1,57 [0,76; 3,26] p=0,2261	1,35 [0,83; 2,19] p=0,2305	10,10% [-6,00%; 26,20%] p=0,2199	1,33 [0,73; 2,43] p=0,3442
≥60 ml/min	55/126 (43,7%)	37,32 [7,82; NA]	60/131 (45,8%)	6,50 [3,29; NA]	0,92 [0,56; 1,50] p=0,7294	0,95 [0,73; 1,25] p=0,7290	-2,20% [-14,30%; 10,00%] p=0,7288	0,72 [0,50; 1,04] p=0,0778
Übelkeit und Erbrechen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,3574								
ja	56/140 (40,0%)	27,66 [7,82; NA]	55/137 (40,1%)	10,91 [3,75; NA]	0,99 [0,61; 1,61] p=0,9803	1,00 [0,75; 1,33] p=0,9802	-0,10% [-11,70%; 11,40%] p=0,9802	0,77 [0,53; 1,12] p=0,1757
nein	26/55 (47,3%)	37,32 [4,63; NA]	23/56 (41,1%)	NA [4,14; NA]	1,29 [0,61; 2,73] p=0,5125	1,15 [0,76; 1,75] p=0,5116	6,20% [-12,20%; 24,60%] p=0,5099	1,06 [0,60; 1,86] p=0,8373
Übelkeit und Erbrechen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,3356								
I	18/39 (46,2%)	22,37 [3,55; NA]	19/36 (52,8%)	3,75 [1,87; 40,80]	0,77 [0,31; 1,90] p=0,5691	0,87 [0,55; 1,38] p=0,5666	-6,60% [-29,20%; 16,00%] p=0,5656	0,51 [0,26; 0,98] p=0,0426

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
II	26/56 (46,4%)	27,66 [4,60; NA]	26/60 (43,3%)	48,00 [3,52; NA]	1,13 [0,55; 2,36] p=0,7387	1,07 [0,72; 1,60] p=0,7376	3,10% [-15,00%; 21,20%] p=0,7376	0,89 [0,52; 1,54] p=0,6836
III	7/19 (36,8%)	29,21 [4,96; NA]	6/18 (33,3%)	NA [1,08; NA]	1,17 [0,30; 4,51] p=0,8255	1,10 [0,46; 2,66] p=0,8235	3,50% [-27,20%; 34,20%] p=0,8230	1,25 [0,42; 3,73] p=0,6862
Übelkeit und Erbrechen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,6841								
anomal	5/11 (45,5%)	41,36 [0,95; NA]	7/15 (46,7%)	5,82 [2,79; NA]	0,95 [0,20; 4,54] p=0,9521	0,97 [0,42; 2,26] p=0,9512	-1,20% [-40,00%; 37,60%] p=0,9511	0,56 [0,17; 1,80] p=0,3302
normal	77/184 (41,8%)	27,66 [7,82; NA]	71/178 (39,9%)	43,89 [4,67; NA]	1,08 [0,71; 1,65] p=0,7049	1,05 [0,82; 1,34] p=0,7047	2,00% [-8,20%; 12,10%] p=0,7044	0,88 [0,64; 1,22] p=0,4478
Übelkeit und Erbrechen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,6804								
ja	80/184 (43,5%)	29,21 [9,53; NA]	72/171 (42,1%)	43,89 [5,82; NA]	1,06 [0,69; 1,61] p=0,7942	1,03 [0,81; 1,31] p=0,7940	1,40% [-8,90%; 11,70%] p=0,7939	0,88 [0,64; 1,20] p=0,4113
nein	2/11 (18,2%)	4,60 [1,02; 4,60]	6/22 (27,3%)	3,68 [1,05; NA]	0,59 [0,10; 3,57] p=0,5716	0,67 [0,16; 2,78] p=0,5777	-9,10% [-38,50%; 20,30%] p=0,5448	1,09 [0,21; 5,67] p=0,9221
Übelkeit und Erbrechen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,1837								
anomal	17/51 (33,3%)	60,06 [16,10; NA]	24/55 (43,6%)	7,39 [3,52; NA]	0,65 [0,29; 1,42] p=0,2788	0,76 [0,47; 1,25] p=0,2821	-10,30% [-28,70%; 8,10%] p=0,2729	0,59 [0,31; 1,10] p=0,0954

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
normal	17/44 (38,6%)	NA [3,75; NA]	17/52 (32,7%)	NA [4,14; NA]	1,30 [0,56; 3,00] p=0,5461	1,18 [0,69; 2,03] p=0,5437	5,90% [-13,30%; 25,20%] p=0,5445	1,17 [0,60; 2,30] p=0,6427
Übelkeit und Erbrechen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3582								
Hochrisiko	5/17 (29,4%)	NA [3,71; NA]	7/19 (36,8%)	3,81 [1,87; NA]	0,71 [0,18; 2,89] p=0,6416	0,80 [0,31; 2,05] p=0,6396	-7,40% [-38,10%; 23,20%] p=0,6347	0,55 [0,17; 1,73] p=0,3035
Standardrisiko	55/138 (39,9%)	44,45 [14,95; NA]	57/147 (38,8%)	40,80 [5,82; NA]	1,05 [0,65; 1,68] p=0,8523	1,03 [0,77; 1,37] p=0,8520	1,10% [-10,30%; 12,40%] p=0,8521	0,85 [0,58; 1,23] p=0,3810
Übelkeit und Erbrechen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5951								
0	46/90 (51,1%)	16,10 [4,89; 60,06]	32/71 (45,1%)	7,39 [2,89; NA]	1,27 [0,68; 2,38] p=0,4478	1,13 [0,82; 1,57] p=0,4506	6,00% [-9,50%; 21,60%] p=0,4453	0,92 [0,58; 1,45] p=0,7123
≥1	36/105 (34,3%)	NA [9,43; NA]	46/122 (37,7%)	43,89 [4,83; NA]	0,86 [0,50; 1,49] p=0,5937	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5940	-3,40% [-15,90%; 9,10%] p=0,5920	0,78 [0,50; 1,20] p=0,2578
Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	130/195 (66,7%)	3,98 [2,86; 7,42]	106/193 (54,9%)	3,81 [2,86; 5,16]	1,66 [1,10; 2,50] p=0,0158	1,22 [1,04; 1,43] p=0,0165	12,00% [2,30%; 21,60%] p=0,0150	1,09 [0,84; 1,42] p=0,5158
Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3455								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
männlich	74/108 (68,5%)	3,52 [2,00; 5,58]	64/117 (54,7%)	3,81 [2,83; 10,91]	1,80 [1,04; 3,11] p=0,0339	1,25 [1,02; 1,54] p=0,0344	13,80% [1,20%; 26,40%] p=0,0312	1,24 [0,88; 1,73] p=0,2154
weiblich	56/87 (64,4%)	5,62 [3,71; 12,26]	42/76 (55,3%)	3,91 [2,83; 10,38]	1,46 [0,78; 2,75] p=0,2377	1,17 [0,90; 1,50] p=0,2423	9,10% [-5,90%; 24,10%] p=0,2355	0,92 [0,61; 1,38] p=0,6793
Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3085								
<65	72/108 (66,7%)	6,28 [3,52; 14,85]	50/97 (51,5%)	3,91 [2,83; 13,37]	1,88 [1,07; 3,31] p=0,0280	1,29 [1,02; 1,64] p=0,0316	15,10% [1,80%; 28,50%] p=0,0263	1,00 [0,69; 1,44] p=1,0000
≥65	58/87 (66,7%)	2,79 [1,91; 4,70]	56/96 (58,3%)	3,75 [2,83; 4,86]	1,43 [0,78; 2,61] p=0,2467	1,14 [0,91; 1,43] p=0,2449	8,30% [-5,60%; 22,30%] p=0,2426	1,30 [0,90; 1,87] p=0,1678
Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9807								
weiß	106/151 (70,2%)	4,14 [2,86; 7,42]	79/143 (55,2%)	3,71 [2,83; 4,86]	1,91 [1,18; 3,08] p=0,0081	1,27 [1,06; 1,52] p=0,0093	15,00% [4,00%; 25,90%] p=0,0074	1,06 [0,79; 1,42] p=0,7092
asiatisch	20/30 (66,7%)	2,60 [1,22; 17,61]	20/34 (58,8%)	4,70 [2,83; 13,04]	1,40 [0,50; 3,89] p=0,5211	1,13 [0,78; 1,65] p=0,5167	7,80% [-15,80%; 31,50%] p=0,5153	1,13 [0,60; 2,11] p=0,7145
andere	20/30 (66,7%)	2,60 [1,22; 17,61]	20/34 (58,8%)	4,70 [2,83; 13,04]	1,40 [0,50; 3,89] p=0,5211	1,13 [0,78; 1,65] p=0,5167	7,80% [-15,80%; 31,50%] p=0,5153	1,13 [0,60; 2,11] p=0,7145
Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4900								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
≤65 kg	40/62 (64,5%)	5,62 [2,60; 17,61]	43/74 (58,1%)	3,71 [2,83; 4,70]	1,31 [0,65; 2,63] p=0,4470	1,11 [0,85; 1,45] p=0,4432	6,40% [-10,00%; 22,80%] p=0,4431	0,86 [0,55; 1,33] p=0,4881
>65 kg bis 85 kg	64/96 (66,7%)	3,75 [2,00; 5,58]	41/74 (55,4%)	4,14 [2,79; 13,37]	1,61 [0,86; 3,01] p=0,1353	1,20 [0,94; 1,54] p=0,1446	11,30% [-3,50%; 26,00%] p=0,1342	1,15 [0,77; 1,70] p=0,5021
>85 kg	26/37 (70,3%)	4,70 [1,91; 13,96]	22/45 (48,9%)	4,86 [1,97; NA]	2,47 [0,99; 6,17] p=0,0519	1,44 [1,00; 2,07] p=0,0513	21,40% [0,60%; 42,10%] p=0,0433	1,29 [0,73; 2,29] p=0,3819
Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=NA								
I	48/72 (66,7%)	3,78 [2,20; 5,78]	27/70 (38,6%)	4,86 [2,83; NA]	3,19 [1,60; 6,33] p=0,0008	1,73 [1,23; 2,42] p=0,0015	28,10% [12,30%; 43,90%] p=0,0005	1,42 [0,88; 2,29] p=0,1547
IIIa/IIIb	48/72 (66,7%)	3,78 [2,20; 5,78]	27/70 (38,6%)	4,86 [2,83; NA]	3,19 [1,60; 6,33] p=0,0008	1,73 [1,23; 2,42] p=0,0015	28,10% [12,30%; 43,90%] p=0,0005	1,42 [0,88; 2,29] p=0,1547
II	51/76 (67,1%)	3,94 [2,00; 7,69]	51/80 (63,7%)	3,81 [2,86; 10,38]	1,16 [0,60; 2,25] p=0,6607	1,05 [0,84; 1,32] p=0,6596	3,40% [-11,60%; 18,30%] p=0,6593	1,04 [0,70; 1,54] p=0,8437
Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,8009								
Liste A	97/147 (66,0%)	3,75 [2,17; 5,58]	81/146 (55,5%)	3,81 [2,86; 6,37]	1,56 [0,97; 2,50] p=0,0660	1,19 [0,99; 1,43] p=0,0676	10,50% [-0,60%; 21,60%] p=0,0640	1,11 [0,83; 1,50] p=0,4812

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Liste B	33/48 (68,8%)	7,49 [2,96; 35,48]	25/47 (53,2%)	3,71 [1,94; NA]	1,94 [0,84; 4,47] p=0,1220	1,29 [0,93; 1,80] p=0,1265	15,60% [-3,80%; 34,90%] p=0,1155	1,02 [0,60; 1,73] p=0,9288
Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9340								
<60 ml/min	40/69 (58,0%)	3,98 [2,20; 7,92]	31/62 (50,0%)	3,75 [2,83; 20,17]	1,38 [0,69; 2,75] p=0,3624	1,16 [0,84; 1,60] p=0,3647	8,00% [-9,10%; 25,00%] p=0,3594	1,13 [0,70; 1,81] p=0,6182
≥60 ml/min	90/126 (71,4%)	4,14 [2,83; 7,49]	75/131 (57,3%)	3,81 [2,83; 5,16]	1,87 [1,11; 3,14] p=0,0180	1,25 [1,04; 1,50] p=0,0188	14,20% [2,60%; 25,80%] p=0,0164	1,08 [0,80; 1,47] p=0,6137
Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9937								
ja	94/140 (67,1%)	3,78 [2,60; 5,62]	72/137 (52,6%)	3,75 [2,83; 4,70]	1,84 [1,13; 3,00] p=0,0134	1,28 [1,05; 1,55] p=0,0147	14,60% [3,20%; 26,00%] p=0,0123	1,06 [0,78; 1,45] p=0,7011
nein	36/55 (65,5%)	7,42 [2,69; 13,96]	34/56 (60,7%)	5,16 [2,86; 17,31]	1,23 [0,57; 2,65] p=0,6065	1,08 [0,81; 1,43] p=0,6052	4,70% [-13,20%; 22,70%] p=0,6044	1,07 [0,67; 1,72] p=0,7619
Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0174								
I	26/39 (66,7%)	4,70 [2,86; 22,34]	21/36 (58,3%)	3,81 [1,91; 11,34]	1,43 [0,56; 3,65] p=0,4590	1,14 [0,80; 1,63] p=0,4600	8,30% [-13,50%; 30,20%] p=0,4551	0,72 [0,40; 1,30] p=0,2712
II	44/56 (78,6%)	2,74 [1,87; 4,73]	33/60 (55,0%)	5,16 [3,22; 20,17]	3,00 [1,33; 6,79] p=0,0075	1,43 [1,09; 1,86] p=0,0087	23,60% [7,00%; 40,10%] p=0,0053	1,59 [1,01; 2,51] p=0,0468

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
III	8/19 (42,1%)	26,55 [1,02; NA]	14/18 (77,8%)	2,86 [1,84; 13,04]	0,21 [0,05; 0,87] p=0,0293	0,54 [0,30; 0,97] p=0,0388	-35,70% [-65,00%; -6,30%] p=0,0172	0,53 [0,22; 1,28] p=0,1579
Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,5711								
anomal	8/11 (72,7%)	3,29 [0,95; 17,61]	7/15 (46,7%)	3,91 [1,87; NA]	3,05 [0,57; 16,19] p=0,1926	1,56 [0,81; 2,99] p=0,1815	26,10% [-10,40%; 62,50%] p=0,1613	1,55 [0,56; 4,27] p=0,4005
normal	122/184 (66,3%)	4,14 [2,86; 7,42]	99/178 (55,6%)	3,81 [2,86; 5,16]	1,57 [1,03; 2,40] p=0,0374	1,19 [1,01; 1,41] p=0,0389	10,70% [0,70%; 20,70%] p=0,0361	1,06 [0,81; 1,39] p=0,6499
Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,8551								
ja	128/184 (69,6%)	3,98 [2,86; 6,28]	100/171 (58,5%)	3,81 [2,86; 6,37]	1,62 [1,05; 2,51] p=0,0297	1,19 [1,01; 1,39] p=0,0317	11,10% [1,10%; 21,00%] p=0,0288	1,09 [0,83; 1,41] p=0,5367
nein	2/11 (18,2%)	12,26 [0,95; 12,26]	6/22 (27,3%)	3,81 [1,94; NA]	0,59 [0,10; 3,57] p=0,5716	0,67 [0,16; 2,78] p=0,5777	-9,10% [-38,50%; 20,30%] p=0,5448	0,99 [0,19; 5,14] p=0,9873
Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,9399								
anomal	36/51 (70,6%)	4,67 [1,91; 7,49]	28/55 (50,9%)	12,71 [2,83; 20,27]	2,31 [1,04; 5,16] p=0,0394	1,39 [1,01; 1,90] p=0,0415	19,70% [1,50%; 37,90%] p=0,0340	1,33 [0,81; 2,20] p=0,2657
normal	30/44 (68,2%)	2,96 [1,87; 39,98]	27/52 (51,9%)	6,44 [3,75; 23,98]	1,98 [0,86; 4,58] p=0,1079	1,31 [0,94; 1,83] p=0,1061	16,30% [-3,10%; 35,60%] p=0,0993	1,26 [0,74; 2,15] p=0,3862
Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0792								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Hochrisiko	11/17 (64,7%)	12,26 [2,17; 57,73]	10/19 (52,6%)	1,97 [1,87; 6,37]	1,65 [0,43; 6,31] p=0,4695	1,23 [0,71; 2,14] p=0,4637	12,10% [-19,90%; 44,00%] p=0,4587	0,40 [0,15; 1,05] p=0,0632
Standardrisiko	90/138 (65,2%)	3,94 [2,60; 7,49]	81/147 (55,1%)	3,81 [2,92; 10,91]	1,53 [0,95; 2,46] p=0,0820	1,18 [0,98; 1,43] p=0,0823	10,10% [-1,20%; 21,40%] p=0,0795	1,07 [0,79; 1,45] p=0,6477
Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2992								
0	65/90 (72,2%)	3,75 [2,00; 7,42]	39/71 (54,9%)	3,84 [2,83; 17,31]	2,13 [1,11; 4,11] p=0,0231	1,31 [1,03; 1,68] p=0,0296	17,30% [2,50%; 32,10%] p=0,0222	1,30 [0,87; 1,93] p=0,2018
≥1	65/105 (61,9%)	4,70 [2,83; 9,10]	67/122 (54,9%)	3,78 [2,83; 6,44]	1,33 [0,78; 2,27] p=0,2884	1,13 [0,91; 1,40] p=0,2858	7,00% [-5,80%; 19,80%] p=0,2853	0,96 [0,68; 1,35] p=0,8073
Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	84/195 (43,1%)	29,04 [12,98; NA]	95/193 (49,2%)	3,81 [2,79; 6,37]	0,78 [0,52; 1,17] p=0,2330	0,88 [0,71; 1,09] p=0,2320	-6,00% [-15,90%; 3,80%] p=0,2310	0,71 [0,53; 0,97] p=0,0289
Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3451								
männlich	49/108 (45,4%)	16,53 [4,04; NA]	59/117 (50,4%)	4,11 [2,76; 11,63]	0,82 [0,48; 1,38] p=0,4491	0,90 [0,68; 1,18] p=0,4498	-5,10% [-18,10%; 8,00%] p=0,4475	0,78 [0,53; 1,14] p=0,2022
weiblich	35/87 (40,2%)	44,45 [15,87; NA]	36/76 (47,4%)	3,71 [2,33; NA]	0,75 [0,40; 1,39] p=0,3606	0,85 [0,60; 1,20] p=0,3589	-7,10% [-22,40%; 8,10%] p=0,3585	0,57 [0,35; 0,91] p=0,0187

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7852								
<65	45/108 (41,7%)	38,34 [15,74; NA]	41/97 (42,3%)	9,36 [3,75; NA]	0,98 [0,56; 1,70] p=0,9307	0,99 [0,71; 1,36] p=0,9306	-0,60% [-14,10%; 12,90%] p=0,9306	0,73 [0,48; 1,11] p=0,1443
≥65	39/87 (44,8%)	21,26 [3,61; 60,06]	54/96 (56,3%)	2,76 [1,97; 3,81]	0,63 [0,35; 1,13] p=0,1237	0,80 [0,59; 1,07] p=0,1281	-11,40% [-25,80%; 3,00%] p=0,1203	0,68 [0,45; 1,04] p=0,0751
Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=NA								
asiatisch	14/30 (46,7%)	22,96 [5,65; NA]	20/34 (58,8%)	1,91 [1,22; 11,11]	0,61 [0,23; 1,65] p=0,3346	0,79 [0,49; 1,27] p=0,3392	-12,20% [-36,50%; 12,20%] p=0,3276	0,43 [0,21; 0,86] p=0,0180
weiß	67/151 (44,4%)	29,04 [9,66; NA]	70/143 (49,0%)	3,81 [2,83; 9,36]	0,83 [0,53; 1,32] p=0,4321	0,91 [0,71; 1,16] p=0,4315	-4,60% [-16,00%; 6,80%] p=0,4309	0,70 [0,50; 0,99] p=0,0426
andere	67/151 (44,4%)	29,04 [9,66; NA]	70/143 (49,0%)	3,81 [2,83; 9,36]	0,83 [0,53; 1,32] p=0,4321	0,91 [0,71; 1,16] p=0,4315	-4,60% [-16,00%; 6,80%] p=0,4309	0,70 [0,50; 0,99] p=0,0426
Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0616								
≤65 kg	25/62 (40,3%)	41,69 [16,53; NA]	38/74 (51,4%)	2,83 [1,91; 6,37]	0,64 [0,32; 1,27] p=0,2006	0,79 [0,54; 1,14] p=0,2067	-11,00% [-27,70%; 5,70%] p=0,1954	0,48 [0,29; 0,81] p=0,0056
>65 kg bis 85 kg	45/96 (46,9%)	15,87 [2,83; NA]	31/74 (41,9%)	4,67 [2,83; NA]	1,22 [0,66; 2,26] p=0,5183	1,12 [0,79; 1,58] p=0,5202	5,00% [-10,10%; 20,00%] p=0,5159	1,06 [0,67; 1,67] p=0,8107

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>85 kg	14/37 (37,8%)	NA [3,81; NA]	26/45 (57,8%)	3,75 [1,97; 40,08]	0,45 [0,18; 1,08] p=0,0740	0,66 [0,40; 1,06] p=0,0856	-19,90% [-41,20%; 1,30%] p=0,0662	0,48 [0,25; 0,93] p=0,0288
Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=NA								
II	35/76 (46,1%)	19,12 [5,68; NA]	40/80 (50,0%)	4,11 [2,79; NA]	0,85 [0,46; 1,60] p=0,6230	0,92 [0,66; 1,28] p=0,6226	-3,90% [-19,60%; 11,70%] p=0,6215	0,77 [0,49; 1,22] p=0,2672
I	28/72 (38,9%)	29,04 [11,14; NA]	34/70 (48,6%)	2,79 [1,91; 6,14]	0,67 [0,35; 1,31] p=0,2465	0,80 [0,55; 1,17] p=0,2474	-9,70% [-25,90%; 6,60%] p=0,2427	0,51 [0,30; 0,86] p=0,0115
IIIa/IIIb	28/72 (38,9%)	29,04 [11,14; NA]	34/70 (48,6%)	2,79 [1,91; 6,14]	0,67 [0,35; 1,31] p=0,2465	0,80 [0,55; 1,17] p=0,2474	-9,70% [-25,90%; 6,60%] p=0,2427	0,51 [0,30; 0,86] p=0,0115
Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,4226								
Liste A	58/147 (39,5%)	38,34 [16,53; NA]	68/146 (46,6%)	4,67 [2,83; 40,08]	0,75 [0,47; 1,19] p=0,2192	0,85 [0,65; 1,10] p=0,2200	-7,10% [-18,40%; 4,20%] p=0,2172	0,63 [0,44; 0,89] p=0,0099
Liste B	26/48 (54,2%)	5,65 [1,91; NA]	27/47 (57,4%)	2,79 [1,91; 6,14]	0,88 [0,39; 1,97] p=0,7488	0,94 [0,66; 1,35] p=0,7476	-3,30% [-23,20%; 16,70%] p=0,7474	0,88 [0,51; 1,52] p=0,6485
Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=NA								
≥60 ml/min	59/126 (46,8%)	22,96 [5,68; NA]	62/131 (47,3%)	4,70 [3,71; NA]	0,98 [0,60; 1,60] p=0,9358	0,99 [0,76; 1,28] p=0,9357	-0,50% [-12,70%; 11,70%] p=0,9357	0,81 [0,57; 1,16] p=0,2579

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
<60 ml/min	25/69 (36,2%)	41,69 [15,74; NA]	33/62 (53,2%)	2,76 [1,84; 3,81]	0,50 [0,25; 1,00] p=0,0515	0,68 [0,46; 1,01] p=0,0535	-17,00% [-33,80%; -0,20%] p=0,0477	0,47 [0,28; 0,81] p=0,0061
Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=NA								
nein	27/55 (49,1%)	16,53 [2,89; NA]	28/56 (50,0%)	4,70 [2,83; NA]	0,96 [0,46; 2,03] p=0,9240	0,98 [0,67; 1,43] p=0,9237	-0,90% [-19,50%; 17,70%] p=0,9237	0,91 [0,53; 1,54] p=0,7193
ja	57/140 (40,7%)	38,34 [15,74; NA]	67/137 (48,9%)	3,75 [2,76; 6,37]	0,72 [0,45; 1,15] p=0,1712	0,83 [0,64; 1,08] p=0,1722	-8,20% [-19,90%; 3,50%] p=0,1691	0,60 [0,42; 0,86] p=0,0056
Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0165								
I	15/39 (38,5%)	NA [7,42; NA]	19/36 (52,8%)	2,76 [1,28; NA]	0,56 [0,22; 1,40] p=0,2165	0,73 [0,44; 1,21] p=0,2176	-14,30% [-36,70%; 8,00%] p=0,2091	0,47 [0,24; 0,94] p=0,0330
II	29/56 (51,8%)	15,74 [3,61; NA]	27/60 (45,0%)	6,14 [3,71; NA]	1,31 [0,63; 2,73] p=0,4668	1,15 [0,79; 1,68] p=0,4653	6,80% [-11,40%; 24,90%] p=0,4639	1,06 [0,63; 1,80] p=0,8204
III	6/19 (31,6%)	NA [1,02; NA]	15/18 (83,3%)	1,08 [0,99; 2,83]	0,09 [0,02; 0,45] p=0,0017	0,38 [0,19; 0,76] p=0,0061	-51,80% [-78,80%; -24,70%] p=0,0002	0,27 [0,10; 0,72] p=0,0089
Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,6974								
anomal	3/11 (27,3%)	NA [0,99; NA]	5/15 (33,3%)	NA [1,87; NA]	0,75 [0,14; 4,13] p=0,7457	0,82 [0,25; 2,72] p=0,7434	-6,10% [-41,60%; 29,50%] p=0,7381	0,49 [0,11; 2,13] p=0,3388

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
normal	81/184 (44,0%)	22,96 [9,66; 60,06]	90/178 (50,6%)	3,75 [2,76; 6,14]	0,77 [0,51; 1,16] p=0,2134	0,87 [0,70; 1,08] p=0,2136	-6,50% [-16,80%; 3,70%] p=0,2118	0,69 [0,51; 0,93] p=0,0164
Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,2307								
ja	82/184 (44,6%)	33,15 [13,11; NA]	91/171 (53,2%)	3,78 [2,76; 6,14]	0,71 [0,47; 1,07] p=0,1037	0,84 [0,68; 1,04] p=0,1039	-8,70% [-19,00%; 1,70%] p=0,1020	0,66 [0,49; 0,89] p=0,0071
nein	2/11 (18,2%)	12,26 [1,87; 12,26]	4/22 (18,2%)	2,89 [1,91; NA]	1,00 [0,15; 6,53] p=1,0000	1,00 [0,21; 4,64] p=1,0000	0,00% [-27,90%; 27,90%] p=1,0000	1,43 [0,26; 7,94] p=0,6844
Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,2109								
anomal	19/51 (37,3%)	60,06 [22,93; NA]	32/55 (58,2%)	2,83 [1,15; 5,82]	0,43 [0,20; 0,93] p=0,0320	0,64 [0,42; 0,97] p=0,0379	-20,90% [-39,50%; -2,30%] p=0,0275	0,45 [0,25; 0,80] p=0,0062
normal	22/44 (50,0%)	16,53 [1,94; NA]	29/52 (55,8%)	2,79 [1,91; 6,37]	0,79 [0,35; 1,77] p=0,5745	0,90 [0,61; 1,31] p=0,5752	-5,80% [-25,80%; 14,20%] p=0,5720	0,75 [0,43; 1,32] p=0,3240
Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4786								
Hochrisiko	6/17 (35,3%)	NA [1,84; NA]	8/19 (42,1%)	6,37 [0,99; NA]	0,75 [0,20; 2,89] p=0,6799	0,84 [0,36; 1,93] p=0,6776	-6,80% [-38,60%; 25,00%] p=0,6743	0,59 [0,20; 1,72] p=0,3384
Standardrisiko	64/138 (46,4%)	22,93 [5,72; 60,06]	74/147 (50,3%)	3,78 [2,76; 9,36]	0,85 [0,54; 1,36] p=0,5042	0,92 [0,72; 1,17] p=0,5044	-4,00% [-15,60%; 7,60%] p=0,5031	0,73 [0,52; 1,03] p=0,0727
Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2934								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
0	46/90 (51,1%)	21,26 [4,80; 60,06]	36/71 (50,7%)	3,75 [2,76; NA]	1,02 [0,55; 1,89] p=0,9592	1,01 [0,74; 1,37] p=0,9591	0,40% [-15,10%; 16,00%] p=0,9591	0,80 [0,51; 1,24] p=0,3148
≥1	38/105 (36,2%)	NA [11,14; NA]	59/122 (48,4%)	3,81 [2,40; 9,36]	0,61 [0,35; 1,03] p=0,0652	0,75 [0,55; 1,02] p=0,0697	-12,20% [-24,90%; 0,60%] p=0,0618	0,59 [0,39; 0,89] p=0,0123
Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	107/195 (54,9%)	4,67 [3,02; 18,69]	99/193 (51,3%)	4,60 [2,89; 15,80]	1,16 [0,78; 1,71] p=0,4631	1,07 [0,89; 1,30] p=0,4700	3,70% [-6,40%; 13,80%] p=0,4708	1,00 [0,76; 1,33] p=0,9836
Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6589								
männlich	61/108 (56,5%)	3,48 [2,07; 20,53]	61/117 (52,1%)	3,75 [2,73; 16,82]	1,19 [0,70; 2,02] p=0,5144	1,08 [0,85; 1,38] p=0,5131	4,30% [-8,70%; 17,40%] p=0,5129	1,04 [0,73; 1,49] p=0,8297
weiblich	46/87 (52,9%)	4,70 [3,75; 44,02]	38/76 (50,0%)	6,37 [3,75; 23,72]	1,12 [0,61; 2,08] p=0,7150	1,06 [0,78; 1,43] p=0,7149	2,90% [-12,50%; 18,20%] p=0,7141	0,90 [0,58; 1,39] p=0,6377
Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8472								
<65	61/108 (56,5%)	4,73 [2,89; 40,25]	45/97 (46,4%)	3,81 [2,10; NA]	1,50 [0,86; 2,60] p=0,1499	1,22 [0,93; 1,60] p=0,1539	10,10% [-3,50%; 23,70%] p=0,1470	0,96 [0,65; 1,41] p=0,8276
≥65	46/87 (52,9%)	3,78 [2,76; 22,14]	54/96 (56,3%)	4,67 [2,89; 9,72]	0,87 [0,49; 1,56] p=0,6477	0,94 [0,72; 1,23] p=0,6477	-3,40% [-17,80%; 11,10%] p=0,6467	1,00 [0,68; 1,49] p=0,9938

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=NA								
II	40/76 (52,6%)	4,60 [2,83; 44,48]	42/80 (52,5%)	4,89 [2,89; 40,80]	1,00 [0,54; 1,89] p=0,9869	1,00 [0,74; 1,35] p=0,9869	0,10% [-15,50%; 15,80%] p=0,9869	1,02 [0,66; 1,58] p=0,9177
I	39/72 (54,2%)	3,75 [1,91; 4,93]	33/70 (47,1%)	3,81 [2,14; 16,66]	1,32 [0,69; 2,56] p=0,4043	1,15 [0,83; 1,59] p=0,4046	7,00% [-9,40%; 23,40%] p=0,4014	1,07 [0,67; 1,71] p=0,7657
IIIa/IIIb	39/72 (54,2%)	3,75 [1,91; 4,93]	33/70 (47,1%)	3,81 [2,14; 16,66]	1,32 [0,69; 2,56] p=0,4043	1,15 [0,83; 1,59] p=0,4046	7,00% [-9,40%; 23,40%] p=0,4014	1,07 [0,67; 1,71] p=0,7657
Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=NA								
Liste B	24/48 (50,0%)	40,25 [3,84; NA]	28/47 (59,6%)	3,75 [1,81; 6,50]	0,68 [0,30; 1,53] p=0,3511	0,84 [0,58; 1,21] p=0,3509	-9,60% [-29,50%; 10,30%] p=0,3462	0,68 [0,39; 1,17] p=0,1600
Liste A	83/147 (56,5%)	3,78 [2,79; 4,93]	71/146 (48,6%)	4,60 [2,89; 17,31]	1,37 [0,86; 2,17] p=0,1802	1,16 [0,93; 1,45] p=0,1813	7,80% [-3,60%; 19,20%] p=0,1781	1,11 [0,81; 1,53] p=0,5130
Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=NA								
<60 ml/min	36/69 (52,2%)	3,75 [1,97; 4,93]	36/62 (58,1%)	3,22 [1,91; 6,50]	0,79 [0,40; 1,57] p=0,5003	0,90 [0,66; 1,22] p=0,4981	-5,90% [-22,90%; 11,10%] p=0,4976	0,88 [0,55; 1,40] p=0,5855
≥60 ml/min	71/126 (56,3%)	4,73 [3,09; 40,25]	63/131 (48,1%)	9,27 [3,75; 23,72]	1,39 [0,85; 2,28] p=0,1861	1,17 [0,93; 1,48] p=0,1865	8,30% [-3,90%; 20,40%] p=0,1837	1,02 [0,73; 1,44] p=0,8952

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,8644								
ja	73/140 (52,1%)	4,43 [2,83; 4,93]	68/137 (49,6%)	3,81 [2,89; 20,17]	1,11 [0,69; 1,77] p=0,6769	1,05 [0,83; 1,32] p=0,6766	2,50% [-9,30%; 14,30%] p=0,6763	0,98 [0,70; 1,36] p=0,8956
nein	34/55 (61,8%)	18,69 [2,17; 44,48]	31/56 (55,4%)	6,50 [2,10; 17,31]	1,31 [0,61; 2,78] p=0,4916	1,12 [0,82; 1,53] p=0,4905	6,50% [-11,80%; 24,70%] p=0,4886	0,95 [0,58; 1,55] p=0,8315
Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8735								
I	23/39 (59,0%)	4,93 [2,86; 40,25]	16/36 (44,4%)	4,60 [1,94; NA]	1,80 [0,72; 4,49] p=0,2113	1,33 [0,85; 2,08] p=0,2173	14,50% [-7,90%; 36,90%] p=0,2036	0,98 [0,51; 1,86] p=0,9422
II	34/56 (60,7%)	4,67 [1,97; 44,48]	36/60 (60,0%)	3,75 [1,91; 15,80]	1,03 [0,49; 2,17] p=0,9376	1,01 [0,75; 1,36] p=0,9373	0,70% [-17,10%; 18,50%] p=0,9374	0,82 [0,51; 1,33] p=0,4243
III	9/19 (47,4%)	16,34 [0,99; NA]	13/18 (72,2%)	2,86 [1,08; 16,82]	0,35 [0,09; 1,36] p=0,1290	0,66 [0,38; 1,14] p=0,1355	-24,90% [-55,40%; 5,70%] p=0,1106	0,77 [0,32; 1,83] p=0,5512
Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,6963								
anomal	6/11 (54,5%)	3,63 [0,99; NA]	7/15 (46,7%)	16,66 [1,08; NA]	1,37 [0,29; 6,54] p=0,6971	1,17 [0,54; 2,51] p=0,6890	7,90% [-30,90%; 46,70%] p=0,6904	0,85 [0,28; 2,55] p=0,7691
normal	101/184 (54,9%)	4,67 [3,02; 18,69]	92/178 (51,7%)	3,84 [2,89; 9,72]	1,14 [0,75; 1,72] p=0,5416	1,06 [0,88; 1,29] p=0,5415	3,20% [-7,10%; 13,50%] p=0,5409	0,98 [0,74; 1,30] p=0,8875
Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,8250								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
ja	106/184 (57,6%)	4,67 [3,02; 17,58]	93/171 (54,4%)	4,67 [2,86; 16,66]	1,14 [0,75; 1,73] p=0,5416	1,06 [0,88; 1,27] p=0,5418	3,20% [-7,10%; 13,60%] p=0,5409	0,96 [0,73; 1,28] p=0,7981
nein	1/11 (9,1%)	NA [0,95; NA]	6/22 (27,3%)	2,89 [1,94; NA]	0,27 [0,03; 2,56] p=0,2356	0,33 [0,05; 2,44] p=0,2791	-18,20% [-43,40%; 7,00%] p=0,1573	0,55 [0,07; 4,63] p=0,5845
Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,1139								
anomal	30/51 (58,8%)	2,83 [2,10; 29,21]	31/55 (56,4%)	3,75 [2,14; 23,72]	1,11 [0,51; 2,39] p=0,7989	1,04 [0,75; 1,45] p=0,7978	2,50% [-16,40%; 21,30%] p=0,7978	1,00 [0,60; 1,66] p=0,9952
normal	29/44 (65,9%)	3,09 [1,08; 18,69]	22/52 (42,3%)	16,66 [3,78; NA]	2,64 [1,15; 6,05] p=0,0216	1,56 [1,06; 2,28] p=0,0229	23,60% [4,20%; 43,00%] p=0,0171	1,83 [1,05; 3,20] p=0,0333
Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0265								
Hochrisiko	6/17 (35,3%)	NA [2,86; NA]	11/19 (57,9%)	4,76 [1,45; 9,27]	0,40 [0,10; 1,53] p=0,1812	0,61 [0,29; 1,29] p=0,1954	-22,60% [-54,40%; 9,20%] p=0,1631	0,32 [0,11; 0,94] p=0,0381
Standardrisiko	82/138 (59,4%)	3,75 [2,76; 4,73]	73/147 (49,7%)	4,67 [3,22; 20,17]	1,48 [0,93; 2,37] p=0,0989	1,20 [0,97; 1,48] p=0,0992	9,80% [-1,70%; 21,30%] p=0,0965	1,17 [0,85; 1,61] p=0,3213
Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,8148								
0	52/90 (57,8%)	4,60 [2,83; 40,25]	37/71 (52,1%)	6,50 [2,10; 46,95]	1,26 [0,67; 2,35] p=0,4743	1,11 [0,83; 1,47] p=0,4770	5,70% [-9,80%; 21,10%] p=0,4727	1,00 [0,66; 1,53] p=0,9965

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
≥1	55/105 (52,4%)	4,67 [2,83; 17,58]	62/122 (50,8%)	3,81 [2,86; 9,27]	1,06 [0,63; 1,79] p=0,8149	1,03 [0,80; 1,33] p=0,8143	1,60% [-11,50%; 14,60%] p=0,8144	0,95 [0,66; 1,38] p=0,8070
Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	99/195 (50,8%)	9,27 [4,47; 22,64]	93/193 (48,2%)	5,78 [3,75; 15,84]	1,12 [0,75; 1,67] p=0,5728	1,06 [0,87; 1,30] p=0,5722	2,90% [-7,10%; 12,80%] p=0,5715	0,92 [0,69; 1,23] p=0,5800
Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0284								
männlich	48/108 (44,4%)	21,85 [4,70; NA]	61/117 (52,1%)	4,86 [2,86; 9,04]	0,73 [0,43; 1,24] p=0,2498	0,85 [0,65; 1,12] p=0,2520	-7,70% [-20,70%; 5,30%] p=0,2472	0,68 [0,46; 0,99] p=0,0470
weiblich	51/87 (58,6%)	4,67 [2,79; 12,78]	32/76 (42,1%)	11,04 [3,06; NA]	1,95 [1,04; 3,64] p=0,0359	1,39 [1,01; 1,91] p=0,0409	16,50% [1,30%; 31,70%] p=0,0329	1,29 [0,83; 2,01] p=0,2633
Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4226								
<65	53/108 (49,1%)	20,20 [4,47; NA]	44/97 (45,4%)	6,28 [2,86; 51,12]	1,16 [0,67; 2,01] p=0,5959	1,08 [0,81; 1,45] p=0,5960	3,70% [-10,00%; 17,40%] p=0,5946	0,83 [0,55; 1,24] p=0,3567
≥65	46/87 (52,9%)	5,91 [2,89; 22,37]	49/96 (51,0%)	4,86 [3,06; 16,30]	1,08 [0,60; 1,92] p=0,8049	1,04 [0,78; 1,37] p=0,8042	1,80% [-12,70%; 16,30%] p=0,8043	1,03 [0,69; 1,54] p=0,8895
Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2411								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
weiß	79/151 (52,3%)	9,27 [4,14; 34,30]	66/143 (46,2%)	6,31 [4,27; 28,19]	1,28 [0,81; 2,02] p=0,2915	1,13 [0,90; 1,43] p=0,2927	6,20% [-5,20%; 17,60%] p=0,2897	0,97 [0,70; 1,35] p=0,8778
asiatisch	15/30 (50,0%)	6,34 [2,10; NA]	20/34 (58,8%)	1,94 [1,22; 5,36]	0,70 [0,26; 1,88] p=0,4826	0,85 [0,54; 1,34] p=0,4840	-8,80% [-33,20%; 15,50%] p=0,4779	0,56 [0,29; 1,11] p=0,0994
andere	79/151 (52,3%)	9,27 [4,14; 34,30]	66/143 (46,2%)	6,31 [4,27; 28,19]	1,28 [0,81; 2,02] p=0,2915	1,13 [0,90; 1,43] p=0,2927	6,20% [-5,20%; 17,60%] p=0,2897	0,97 [0,70; 1,35] p=0,8778
Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=NA								
>65 kg bis 85 kg	46/96 (47,9%)	9,27 [3,75; NA]	35/74 (47,3%)	6,31 [2,96; NA]	1,02 [0,56; 1,88] p=0,9363	1,01 [0,74; 1,39] p=0,9362	0,60% [-14,50%; 15,80%] p=0,9361	0,89 [0,57; 1,38] p=0,5966
≤65 kg	35/62 (56,5%)	6,34 [2,60; 34,30]	39/74 (52,7%)	3,75 [2,79; 11,04]	1,16 [0,59; 2,29] p=0,6631	1,07 [0,79; 1,46] p=0,6611	3,70% [-13,00%; 20,50%] p=0,6615	0,83 [0,52; 1,32] p=0,4303
>85 kg	18/37 (48,6%)	4,89 [2,37; NA]	19/45 (42,2%)	42,15 [1,97; NA]	1,30 [0,54; 3,11] p=0,5630	1,15 [0,72; 1,85] p=0,5595	6,40% [-15,20%; 28,10%] p=0,5602	1,11 [0,58; 2,12] p=0,7502
Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0319								
I	18/47 (38,3%)	60,06 [21,85; NA]	24/43 (55,8%)	4,76 [1,94; NA]	0,49 [0,21; 1,14] p=0,0980	0,69 [0,44; 1,08] p=0,1008	-17,50% [-37,80%; 2,80%] p=0,0913	0,46 [0,24; 0,85] p=0,0136

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
II	46/76 (60,5%)	4,60 [3,71; 9,27]	39/80 (48,8%)	6,37 [3,71; 51,12]	1,61 [0,85; 3,04] p=0,1411	1,24 [0,93; 1,66] p=0,1421	11,80% [-3,70%; 27,30%] p=0,1368	1,26 [0,82; 1,94] p=0,2816
IIIa/IIIb	35/72 (48,6%)	5,68 [2,10; 35,94]	30/70 (42,9%)	4,86 [2,76; NA]	1,26 [0,65; 2,44] p=0,4929	1,13 [0,79; 1,63] p=0,4927	5,80% [-10,60%; 22,10%] p=0,4906	0,99 [0,60; 1,62] p=0,9657
Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,9642								
Liste A	73/147 (49,7%)	9,27 [4,47; 22,37]	65/146 (44,5%)	5,36 [3,06; 51,12]	1,23 [0,78; 1,95] p=0,3790	1,11 [0,87; 1,42] p=0,3792	5,10% [-6,30%; 16,60%] p=0,3776	0,91 [0,65; 1,28] p=0,6014
Liste B	26/48 (54,2%)	5,68 [2,89; 45,14]	28/47 (59,6%)	6,08 [2,86; 16,30]	0,80 [0,36; 1,81] p=0,5966	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5951	-5,40% [-25,30%; 14,50%] p=0,5941	0,86 [0,51; 1,48] p=0,5990
Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=NA								
≥60 ml/min	65/126 (51,6%)	11,37 [4,67; 45,14]	66/131 (50,4%)	6,08 [2,92; 15,84]	1,05 [0,64; 1,71] p=0,8470	1,02 [0,81; 1,30] p=0,8467	1,20% [-11,00%; 13,40%] p=0,8467	0,82 [0,58; 1,15] p=0,2530
<60 ml/min	34/69 (49,3%)	4,60 [2,23; 34,30]	27/62 (43,5%)	5,78 [3,06; NA]	1,26 [0,63; 2,51] p=0,5134	1,13 [0,78; 1,64] p=0,5139	5,70% [-11,30%; 22,80%] p=0,5109	1,11 [0,67; 1,85] p=0,6754
Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,1057								
ja	74/140 (52,9%)	4,89 [3,75; 15,87]	61/137 (44,5%)	6,28 [3,75; 16,30]	1,40 [0,87; 2,24] p=0,1662	1,19 [0,93; 1,51] p=0,1678	8,30% [-3,40%; 20,10%] p=0,1639	1,05 [0,75; 1,48] p=0,7613

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
nein	25/55 (45,5%)	40,25 [4,73; NA]	32/56 (57,1%)	5,78 [2,79; 42,15]	0,63 [0,29; 1,32] p=0,2201	0,80 [0,55; 1,15] p=0,2226	-11,70% [-30,20%; 6,80%] p=0,2149	0,62 [0,36; 1,05] p=0,0765
Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7072								
I	22/39 (56,4%)	6,11 [2,83; 45,14]	22/36 (61,1%)	2,92 [1,91; 9,04]	0,82 [0,33; 2,07] p=0,6816	0,92 [0,63; 1,35] p=0,6793	-4,70% [-27,00%; 17,60%] p=0,6790	0,64 [0,35; 1,18] p=0,1529
II	26/56 (46,4%)	35,94 [3,61; NA]	27/60 (45,0%)	42,15 [2,79; NA]	1,06 [0,51; 2,20] p=0,8779	1,03 [0,69; 1,53] p=0,8773	1,40% [-16,70%; 19,60%] p=0,8773	0,86 [0,50; 1,48] p=0,5928
III	8/19 (42,1%)	4,75 [1,05; NA]	13/18 (72,2%)	2,83 [1,02; 5,78]	0,28 [0,07; 1,11] p=0,0683	0,58 [0,32; 1,06] p=0,0780	-30,10% [-60,50%; 0,20%] p=0,0518	0,61 [0,25; 1,48] p=0,2743
Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,1872								
anomal	5/11 (45,5%)	22,64 [0,95; NA]	9/15 (60,0%)	4,27 [2,76; 28,19]	0,56 [0,12; 2,68] p=0,4711	0,76 [0,35; 1,63] p=0,4786	-14,50% [-53,00%; 23,90%] p=0,4587	0,30 [0,09; 0,98] p=0,0455
normal	94/184 (51,1%)	6,11 [3,94; 22,37]	84/178 (47,2%)	5,78 [3,75; 16,30]	1,17 [0,77; 1,77] p=0,4592	1,08 [0,88; 1,34] p=0,4593	3,90% [-6,40%; 14,20%] p=0,4582	0,96 [0,71; 1,29] p=0,7852
Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,2477								
ja	97/184 (52,7%)	9,27 [4,14; 22,64]	90/171 (52,6%)	5,36 [3,06; 11,04]	1,00 [0,66; 1,52] p=0,9871	1,00 [0,82; 1,22] p=0,9871	0,10% [-10,30%; 10,50%] p=0,9871	0,87 [0,65; 1,16] p=0,3400

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
nein	2/11 (18,2%)	12,26 [1,87; 12,26]	3/22 (13,6%)	NA [2,86; NA]	1,41 [0,20; 9,96] p=0,7353	1,33 [0,26; 6,85] p=0,7304	4,50% [-22,40%; 31,50%] p=0,7408	1,82 [0,29; 11,62] p=0,5256
Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,1308								
anomal	19/51 (37,3%)	60,06 [11,37; NA]	29/55 (52,7%)	4,27 [1,91; NA]	0,53 [0,24; 1,16] p=0,1115	0,71 [0,46; 1,09] p=0,1178	-15,50% [-34,20%; 3,20%] p=0,1051	0,54 [0,30; 0,98] p=0,0411
normal	24/44 (54,5%)	6,34 [2,37; 46,23]	25/52 (48,1%)	4,93 [1,97; NA]	1,30 [0,58; 2,90] p=0,5297	1,14 [0,77; 1,68] p=0,5264	6,50% [-13,60%; 26,50%] p=0,5266	1,00 [0,57; 1,78] p=0,9878
Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9501								
Hochrisiko	7/17 (41,2%)	34,30 [3,75; NA]	7/19 (36,8%)	42,15 [2,86; NA]	1,20 [0,31; 4,59] p=0,7929	1,12 [0,49; 2,53] p=0,7899	4,30% [-27,60%; 36,20%] p=0,7900	0,76 [0,26; 2,19] p=0,6101
Standardrisiko	67/138 (48,6%)	17,61 [3,78; 46,23]	72/147 (49,0%)	4,99 [2,86; 9,04]	0,98 [0,62; 1,56] p=0,9424	0,99 [0,78; 1,26] p=0,9423	-0,40% [-12,00%; 11,20%] p=0,9423	0,85 [0,61; 1,19] p=0,3507
Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,8169								
0	47/90 (52,2%)	20,34 [4,60; 40,25]	35/71 (49,3%)	6,37 [2,92; NA]	1,12 [0,60; 2,10] p=0,7131	1,06 [0,78; 1,44] p=0,7134	2,90% [-12,60%; 18,50%] p=0,7122	0,87 [0,56; 1,35] p=0,5366
≥1	52/105 (49,5%)	5,68 [3,48; 45,14]	58/122 (47,5%)	4,99 [2,96; 15,84]	1,08 [0,64; 1,82] p=0,7662	1,04 [0,80; 1,36] p=0,7654	2,00% [-11,10%; 15,00%] p=0,7656	0,95 [0,65; 1,39] p=0,7983
Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	56/195 (28,7%)	NA [NA; NA]	51/193 (26,4%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,89; 1,98] p=0,1638	1,15 [0,94; 1,40] p=0,1640	7,10% [-2,90%; 17,00%] p=0,1622	1,01 [0,75; 1,34] p=0,9691
Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9755								
männlich	59/108 (54,6%)	12,95 [2,60; 27,57]	56/117 (47,9%)	8,61 [2,92; 41,76]	1,31 [0,78; 2,22] p=0,3115	1,14 [0,88; 1,47] p=0,3105	6,80% [-6,30%; 19,80%] p=0,3092	1,01 [0,70; 1,47] p=0,9490
weiblich	47/87 (54,0%)	10,19 [3,71; 34,86]	35/76 (46,1%)	4,86 [2,89; 50,59]	1,38 [0,74; 2,55] p=0,3115	1,17 [0,86; 1,60] p=0,3146	8,00% [-7,40%; 23,30%] p=0,3084	1,03 [0,66; 1,60] p=0,9055
Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2598								
<65	65/108 (60,2%)	8,54 [2,86; 27,57]	42/97 (43,3%)	14,88 [3,25; 66,59]	1,98 [1,14; 3,45] p=0,0159	1,39 [1,06; 1,83] p=0,0187	16,90% [3,40%; 30,40%] p=0,0143	1,18 [0,80; 1,75] p=0,4082
≥65	41/87 (47,1%)	12,26 [2,40; 46,09]	49/96 (51,0%)	4,67 [2,89; 13,44]	0,85 [0,48; 1,53] p=0,5978	0,92 [0,69; 1,24] p=0,5978	-3,90% [-18,40%; 10,60%] p=0,5964	0,87 [0,57; 1,32] p=0,5091
Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=NA								
weiß	84/151 (55,6%)	8,54 [3,88; 22,11]	63/143 (44,1%)	14,00 [3,25; 50,59]	1,59 [1,00; 2,52] p=0,0477	1,26 [1,00; 1,59] p=0,0500	11,60% [0,20%; 22,90%] p=0,0458	1,12 [0,80; 1,55] p=0,5135
asiatisch	16/30 (53,3%)	24,02 [1,12; NA]	19/34 (55,9%)	4,67 [2,10; 46,23]	0,90 [0,34; 2,42] p=0,8393	0,95 [0,61; 1,50] p=0,8384	-2,50% [-27,00%; 21,90%] p=0,8380	0,77 [0,39; 1,52] p=0,4499

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
andere	84/151 (55,6%)	8,54 [3,88; 22,11]	63/143 (44,1%)	14,00 [3,25; 50,59]	1,59 [1,00; 2,52] p=0,0477	1,26 [1,00; 1,59] p=0,0500	11,60% [0,20%; 22,90%] p=0,0458	1,12 [0,80; 1,55] p=0,5135
Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0629								
≤65 kg	28/62 (45,2%)	27,57 [4,70; NA]	37/74 (50,0%)	4,99 [3,06; 41,76]	0,82 [0,42; 1,62] p=0,5751	0,90 [0,63; 1,29] p=0,5758	-4,80% [-21,70%; 12,00%] p=0,5731	0,72 [0,44; 1,19] p=0,2033
>65 kg bis 85 kg	55/96 (57,3%)	15,24 [3,75; 33,15]	35/74 (47,3%)	4,70 [1,97; 55,26]	1,50 [0,81; 2,75] p=0,1969	1,21 [0,90; 1,63] p=0,2045	10,00% [-5,10%; 25,10%] p=0,1938	0,93 [0,61; 1,43] p=0,7516
>85 kg	23/37 (62,2%)	2,00 [1,02; 4,67]	19/45 (42,2%)	14,88 [2,89; NA]	2,25 [0,92; 5,47] p=0,0740	1,47 [0,96; 2,25] p=0,0740	19,90% [-1,30%; 41,20%] p=0,0662	1,96 [1,06; 3,60] p=0,0312
Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7345								
I	25/47 (53,2%)	27,57 [2,79; NA]	20/43 (46,5%)	26,12 [2,83; NA]	1,31 [0,57; 2,99] p=0,5290	1,14 [0,75; 1,74] p=0,5291	6,70% [-14,00%; 27,30%] p=0,5257	0,94 [0,52; 1,72] p=0,8541
II	42/76 (55,3%)	21,09 [4,14; 38,97]	43/80 (53,8%)	4,70 [2,89; 20,27]	1,06 [0,57; 2,00] p=0,8500	1,03 [0,77; 1,37] p=0,8495	1,50% [-14,10%; 17,10%] p=0,8495	0,89 [0,58; 1,37] p=0,5965
IIIa/IIIb	39/72 (54,2%)	3,88 [1,91; 12,95]	28/70 (40,0%)	4,67 [2,76; NA]	1,77 [0,91; 3,45] p=0,0920	1,35 [0,95; 1,94] p=0,0960	14,20% [-2,10%; 30,40%] p=0,0876	1,25 [0,77; 2,04] p=0,3663
Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,5083								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Liste A	79/147 (53,7%)	10,19 [2,92; 21,85]	65/146 (44,5%)	14,00 [3,25; 46,23]	1,45 [0,91; 2,29] p=0,1150	1,21 [0,95; 1,53] p=0,1166	9,20% [-2,20%; 20,60%] p=0,1129	1,07 [0,77; 1,49] p=0,6853
Liste B	27/48 (56,3%)	24,02 [1,08; 46,09]	26/47 (55,3%)	3,78 [2,83; 41,76]	1,04 [0,46; 2,33] p=0,9276	1,02 [0,71; 1,46] p=0,9272	0,90% [-19,00%; 20,90%] p=0,9272	0,86 [0,49; 1,49] p=0,5866
Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0119								
<60 ml/min	30/69 (43,5%)	21,85 [2,92; 61,90]	34/62 (54,8%)	3,25 [1,91; 13,04]	0,63 [0,32; 1,26] p=0,1957	0,79 [0,56; 1,13] p=0,1952	-11,40% [-28,40%; 5,70%] p=0,1912	0,60 [0,36; 0,99] p=0,0459
≥60 ml/min	76/126 (60,3%)	5,13 [2,86; 21,85]	57/131 (43,5%)	20,27 [3,71; 55,26]	1,97 [1,20; 3,24] p=0,0071	1,39 [1,09; 1,76] p=0,0079	16,80% [4,80%; 28,80%] p=0,0062	1,29 [0,92; 1,83] p=0,1450
Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,1210								
ja	80/140 (57,1%)	4,67 [2,60; 15,24]	62/137 (45,3%)	4,99 [3,06; 41,76]	1,61 [1,00; 2,59] p=0,0482	1,26 [1,00; 1,59] p=0,0502	11,90% [0,20%; 23,60%] p=0,0463	1,17 [0,83; 1,63] p=0,3705
nein	26/55 (47,3%)	46,09 [3,71; NA]	29/56 (51,8%)	8,61 [2,83; NA]	0,83 [0,40; 1,76] p=0,6360	0,91 [0,63; 1,33] p=0,6350	-4,50% [-23,10%; 14,10%] p=0,6341	0,68 [0,39; 1,18] p=0,1741
Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=NA								
II	34/56 (60,7%)	4,89 [1,91; 40,74]	27/60 (45,0%)	26,12 [2,89; NA]	1,89 [0,90; 3,96] p=0,0917	1,35 [0,95; 1,92] p=0,0937	15,70% [-2,20%; 33,70%] p=0,0861	1,22 [0,73; 2,03] p=0,4420

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
I	23/39 (59,0%)	13,18 [1,97; 34,63]	17/36 (47,2%)	3,12 [1,84; 66,59]	1,61 [0,64; 4,01] p=0,3113	1,25 [0,81; 1,93] p=0,3148	11,80% [-10,70%; 34,20%] p=0,3050	0,96 [0,50; 1,82] p=0,8986
III	8/19 (42,1%)	31,90 [0,99; NA]	14/18 (77,8%)	3,06 [1,08; 14,00]	0,21 [0,05; 0,87] p=0,0293	0,54 [0,30; 0,97] p=0,0388	-35,70% [-65,00%; -6,30%] p=0,0172	0,59 [0,24; 1,49] p=0,2641
Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,3377								
anomal	6/11 (54,5%)	16,11 [1,05; NA]	8/15 (53,3%)	8,61 [0,95; NA]	1,05 [0,22; 5,00] p=0,9521	1,02 [0,50; 2,10] p=0,9511	1,20% [-37,60%; 40,00%] p=0,9511	0,64 [0,22; 1,89] p=0,4204
normal	100/184 (54,3%)	12,26 [3,75; 21,85]	83/178 (46,6%)	6,14 [3,25; 41,76]	1,36 [0,90; 2,06] p=0,1425	1,17 [0,95; 1,43] p=0,1441	7,70% [-2,60%; 18,00%] p=0,1408	1,06 [0,79; 1,42] p=0,7086
Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,2019								
ja	104/184 (56,5%)	12,95 [3,88; 22,11]	88/171 (51,5%)	4,99 [3,06; 20,27]	1,23 [0,81; 1,86] p=0,3398	1,10 [0,91; 1,33] p=0,3409	5,10% [-5,30%; 15,40%] p=0,3386	0,98 [0,73; 1,30] p=0,8759
nein	2/11 (18,2%)	12,26 [0,95; 12,26]	3/22 (13,6%)	NA [1,97; NA]	1,41 [0,20; 9,96] p=0,7353	1,33 [0,26; 6,85] p=0,7304	4,50% [-22,40%; 31,50%] p=0,7408	2,03 [0,31; 13,12] p=0,4587
Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,6763								
anomal	28/51 (54,9%)	13,01 [1,91; 38,97]	29/55 (52,7%)	3,12 [1,91; 14,88]	1,09 [0,51; 2,34] p=0,8233	1,04 [0,73; 1,48] p=0,8224	2,20% [-16,80%; 21,20%] p=0,8224	0,87 [0,51; 1,47] p=0,6020

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
normal	24/44 (54,5%)	5,62 [1,84; 46,09]	25/52 (48,1%)	4,67 [2,83; NA]	1,30 [0,58; 2,90] p=0,5297	1,14 [0,77; 1,68] p=0,5264	6,50% [-13,60%; 26,50%] p=0,5266	1,05 [0,59; 1,85] p=0,8705
Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8921								
Hochrisiko	9/17 (52,9%)	46,09 [1,91; 61,90]	6/19 (31,6%)	26,12 [1,05; NA]	2,44 [0,63; 9,47] p=0,2006	1,68 [0,75; 3,73] p=0,2052	21,40% [-10,30%; 53,00%] p=0,1854	1,01 [0,34; 2,98] p=0,9842
Standardrisiko	75/138 (54,3%)	12,95 [2,86; 27,57]	72/147 (49,0%)	4,70 [3,06; 20,27]	1,24 [0,78; 1,98] p=0,3656	1,11 [0,89; 1,39] p=0,3649	5,40% [-6,20%; 17,00%] p=0,3640	0,99 [0,71; 1,37] p=0,9476
Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7035								
0	52/90 (57,8%)	15,24 [2,79; 36,04]	33/71 (46,5%)	8,61 [2,83; 66,59]	1,58 [0,84; 2,95] p=0,1552	1,24 [0,92; 1,69] p=0,1631	11,30% [-4,20%; 26,70%] p=0,1518	1,11 [0,71; 1,73] p=0,6406
≥1	54/105 (51,4%)	10,19 [2,92; 21,09]	58/122 (47,5%)	4,99 [3,12; 20,27]	1,17 [0,69; 1,97] p=0,5600	1,08 [0,83; 1,41] p=0,5584	3,90% [-9,10%; 16,90%] p=0,5589	0,97 [0,67; 1,41] p=0,8705
Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	99/195 (50,8%)	7,85 [4,67; 49,74]	93/193 (48,2%)	6,44 [3,81; 14,65]	1,09 [0,74; 1,63] p=0,6514	1,05 [0,85; 1,28] p=0,6539	2,30% [-7,70%; 12,30%] p=0,6538	0,92 [0,68; 1,23] p=0,5653
Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9016								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
männlich	54/108 (50,0%)	7,85 [3,52; 60,06]	58/117 (49,6%)	6,28 [3,75; 31,57]	1,02 [0,60; 1,72] p=0,9490	1,01 [0,78; 1,31] p=0,9489	0,40% [-12,60%; 13,50%] p=0,9489	0,92 [0,63; 1,34] p=0,6697
weiblich	45/87 (51,7%)	9,49 [4,63; 54,21]	35/76 (46,1%)	6,90 [2,89; 70,73]	1,25 [0,68; 2,33] p=0,4713	1,12 [0,82; 1,54] p=0,4726	5,70% [-9,70%; 21,00%] p=0,4692	0,94 [0,60; 1,48] p=0,8067
Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9956								
<65	56/108 (51,9%)	10,25 [4,67; 53,72]	45/97 (46,4%)	7,46 [3,78; 65,51]	1,24 [0,72; 2,15] p=0,4361	1,12 [0,84; 1,48] p=0,4372	5,50% [-8,20%; 19,10%] p=0,4342	0,93 [0,63; 1,39] p=0,7281
≥65	43/87 (49,4%)	4,96 [2,86; 60,06]	48/96 (50,0%)	4,67 [2,89; 31,57]	0,98 [0,55; 1,75] p=0,9383	0,99 [0,74; 1,32] p=0,9381	-0,60% [-15,10%; 13,90%] p=0,9381	0,97 [0,64; 1,47] p=0,8700
Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7841								
weiß	78/151 (51,7%)	9,49 [4,67; 53,72]	65/143 (45,5%)	12,22 [4,14; 65,51]	1,28 [0,81; 2,03] p=0,2885	1,14 [0,90; 1,44] p=0,2897	6,20% [-5,20%; 17,60%] p=0,2867	0,99 [0,71; 1,39] p=0,9775
asiatisch	16/30 (53,3%)	10,25 [1,94; NA]	18/34 (52,9%)	3,78 [1,94; NA]	1,02 [0,38; 2,72] p=0,9752	1,01 [0,64; 1,60] p=0,9750	0,40% [-24,10%; 24,90%] p=0,9750	0,80 [0,41; 1,59] p=0,5267
andere	30/151 (19,9%)	NA [NA; NA]	23/143 (16,1%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,71; 2,35] p=0,3997	1,24 [0,76; 2,02] p=0,4007	3,80% [-5,00%; 12,50%] p=0,3973	0,99 [0,71; 1,39] p=0,9775
Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=NA								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>65 kg bis 85 kg	45/96 (46,9%)	24,02 [4,96; 65,15]	31/74 (41,9%)	14,65 [3,84; 70,73]	1,22 [0,66; 2,26] p=0,5183	1,12 [0,79; 1,58] p=0,5202	5,00% [-10,10%; 20,00%] p=0,5159	0,98 [0,61; 1,56] p=0,9344
≤65 kg	33/62 (53,2%)	5,58 [3,02; 49,74]	35/74 (47,3%)	6,44 [3,78; 51,12]	1,27 [0,65; 2,49] p=0,4926	1,13 [0,81; 1,57] p=0,4898	5,90% [-10,90%; 22,80%] p=0,4902	1,12 [0,69; 1,80] p=0,6494
>85 kg	21/37 (56,8%)	4,67 [1,97; 33,12]	27/45 (60,0%)	2,86 [1,94; 6,24]	0,88 [0,36; 2,12] p=0,7681	0,95 [0,65; 1,37] p=0,7677	-3,20% [-24,70%; 18,20%] p=0,7669	0,77 [0,43; 1,38] p=0,3783
Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0202								
I	10/47 (21,3%)	NA [NA; NA]	6/43 (14,0%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,55; 5,06] p=0,3667	1,52 [0,60; 3,84] p=0,3707	7,30% [-8,30%; 22,90%] p=0,3583	1,52 [0,55; 4,19] p=0,4163
II	41/76 (53,9%)	5,65 [3,71; 49,74]	32/80 (40,0%)	66,59 [4,83; 70,73]	1,76 [0,93; 3,32] p=0,0820	1,35 [0,96; 1,89] p=0,0841	13,90% [-1,60%; 29,50%] p=0,0781	1,46 [0,91; 2,34] p=0,1154
IIIa/IIIb	32/72 (44,4%)	4,70 [1,97; NA]	32/70 (45,7%)	4,63 [2,89; 6,90]	0,95 [0,49; 1,84] p=0,8796	0,97 [0,68; 1,40] p=0,8791	-1,30% [-17,60%; 15,10%] p=0,8791	0,87 [0,53; 1,44] p=0,5945
Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,9768								
Liste A	75/147 (51,0%)	10,25 [3,75; 50,69]	70/146 (47,9%)	6,24 [3,78; 14,09]	1,13 [0,71; 1,79] p=0,5992	1,06 [0,84; 1,34] p=0,5989	3,10% [-8,40%; 14,50%] p=0,5984	0,93 [0,67; 1,29] p=0,6626

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Liste B	24/48 (50,0%)	5,65 [3,84; NA]	23/47 (48,9%)	12,22 [3,02; NA]	1,04 [0,47; 2,33] p=0,9179	1,02 [0,68; 1,53] p=0,9174	1,10% [-19,00%; 21,20%] p=0,9174	0,95 [0,53; 1,68] p=0,8545
Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1592								
<60 ml/min	36/69 (52,2%)	3,75 [1,94; 38,64]	27/62 (43,5%)	6,90 [3,75; NA]	1,41 [0,71; 2,82] p=0,3257	1,20 [0,83; 1,72] p=0,3284	8,60% [-8,40%; 25,70%] p=0,3219	1,25 [0,76; 2,08] p=0,3800
≥60 ml/min	63/126 (50,0%)	17,61 [4,73; 65,15]	66/131 (50,4%)	6,28 [3,78; 34,23]	0,98 [0,60; 1,61] p=0,9513	0,99 [0,78; 1,27] p=0,9512	-0,40% [-12,60%; 11,80%] p=0,9512	0,82 [0,58; 1,16] p=0,2674
Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,2996								
ja	69/140 (49,3%)	7,42 [3,81; 53,72]	59/137 (43,1%)	6,90 [3,81; 66,59]	1,28 [0,80; 2,06] p=0,3001	1,14 [0,89; 1,48] p=0,3008	6,20% [-5,50%; 17,90%] p=0,2982	1,06 [0,75; 1,51] p=0,7451
nein	30/55 (54,5%)	10,25 [3,71; 60,06]	34/56 (60,7%)	6,24 [2,00; 14,09]	0,78 [0,36; 1,65] p=0,5127	0,90 [0,65; 1,24] p=0,5120	-6,20% [-24,50%; 12,20%] p=0,5100	0,71 [0,43; 1,17] p=0,1765
Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,4901								
I	22/39 (56,4%)	4,96 [3,02; 33,12]	17/36 (47,2%)	10,48 [1,94; 66,59]	1,45 [0,58; 3,59] p=0,4293	1,20 [0,77; 1,86] p=0,4305	9,20% [-13,40%; 31,70%] p=0,4244	1,06 [0,56; 2,03] p=0,8511
II	33/56 (58,9%)	9,49 [3,02; 56,41]	26/60 (43,3%)	31,57 [6,24; NA]	1,88 [0,90; 3,92] p=0,0946	1,36 [0,95; 1,95] p=0,0967	15,60% [-2,40%; 33,60%] p=0,0891	1,02 [0,60; 1,74] p=0,9455

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
III	11/19 (57,9%)	2,37 [0,95; 49,74]	9/18 (50,0%)	5,22 [2,83; NA]	1,38 [0,38; 5,03] p=0,6347	1,16 [0,64; 2,11] p=0,6322	7,90% [-24,10%; 39,90%] p=0,6291	1,88 [0,77; 4,57] p=0,1640
Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,3044								
anomal	8/11 (72,7%)	3,30 [0,95; 38,64]	8/15 (53,3%)	6,44 [2,07; NA]	2,33 [0,44; 12,40] p=0,3248	1,36 [0,75; 2,47] p=0,3076	19,40% [-17,10%; 55,90%] p=0,2973	1,45 [0,54; 3,92] p=0,4600
normal	91/184 (49,5%)	9,49 [4,67; 53,72]	85/178 (47,8%)	6,28 [3,78; 31,57]	1,07 [0,71; 1,62] p=0,7461	1,04 [0,84; 1,28] p=0,7459	1,70% [-8,60%; 12,00%] p=0,7457	0,91 [0,67; 1,23] p=0,5325
Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,0104								
ja	96/184 (52,2%)	10,25 [4,67; 50,69]	89/171 (52,0%)	6,28 [3,81; 14,65]	1,00 [0,66; 1,52] p=0,9809	1,00 [0,82; 1,22] p=0,9809	0,10% [-10,30%; 10,50%] p=0,9809	0,89 [0,67; 1,20] p=0,4457
nein	3/11 (27,3%)	1,02 [0,95; 2,96]	4/22 (18,2%)	NA [1,84; NA]	1,69 [0,30; 9,36] p=0,5532	1,50 [0,41; 5,56] p=0,5442	9,10% [-21,80%; 40,00%] p=0,5637	4,96 [1,10; 22,43] p=0,0376
Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,2858								
anomal	25/51 (49,0%)	17,61 [2,86; 65,15]	23/55 (41,8%)	70,73 [1,97; 70,73]	1,34 [0,62; 2,88] p=0,4589	1,17 [0,77; 1,78] p=0,4573	7,20% [-11,70%; 26,10%] p=0,4558	1,08 [0,61; 1,94] p=0,7817
normal	20/44 (45,5%)	33,12 [3,78; NA]	28/52 (53,8%)	4,07 [2,89; 6,44]	0,71 [0,32; 1,60] p=0,4150	0,84 [0,56; 1,27] p=0,4180	-8,40% [-28,40%; 11,60%] p=0,4109	0,68 [0,38; 1,22] p=0,1981
Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4477								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Hochrisiko	10/17 (58,8%)	3,71 [1,05; NA]	7/19 (36,8%)	31,57 [2,89; NA]	2,45 [0,64; 9,37] p=0,1935	1,60 [0,79; 3,25] p=0,1968	22,00% [-9,90%; 53,90%] p=0,1769	1,57 [0,60; 4,14] p=0,3616
Standardrisiko	69/138 (50,0%)	7,85 [4,67; 56,41]	67/147 (45,6%)	6,28 [3,78; 70,73]	1,19 [0,75; 1,90] p=0,4559	1,10 [0,86; 1,40] p=0,4551	4,40% [-7,20%; 16,00%] p=0,4547	1,01 [0,72; 1,41] p=0,9728
Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5293								
0	44/90 (48,9%)	33,12 [5,58; 60,06]	34/71 (47,9%)	7,46 [2,86; 70,73]	1,04 [0,56; 1,94] p=0,8998	1,02 [0,74; 1,41] p=0,8996	1,00% [-14,50%; 16,50%] p=0,8995	0,85 [0,54; 1,35] p=0,4959
≥1	55/105 (52,4%)	4,67 [2,86; 24,02]	59/122 (48,4%)	6,24 [3,78; 14,65]	1,18 [0,70; 1,98] p=0,5467	1,08 [0,84; 1,40] p=0,5450	4,00% [-9,00%; 17,10%] p=0,5455	1,05 [0,73; 1,52] p=0,7931

EORTC QLQ Einzelitems – Verbesserung – Schwellenwert ≥10 Punkte

Anhang 4-I Tabelle 4-12: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ Einzelitems – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Kribbeln an Händen und Füßen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
Kribbeln an Händen und Füßen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	74/195 (37,9%)	NA [9,30; NA]	64/193 (33,2%)	NA [22,27; NA]	1,24 [0,81; 1,88] p=0,3216	1,14 [0,88; 1,49] p=0,3214	4,80% [-4,70%; 14,20%] p=0,3203	1,10 [0,78; 1,54] p=0,5788
Kribbeln an Händen und Füßen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5283								
männlich	42/108 (38,9%)	NA [5,36; NA]	43/117 (36,8%)	NA [11,30; NA]	1,09 [0,64; 1,88] p=0,7417	1,06 [0,76; 1,48] p=0,7411	2,10% [-10,50%; 14,80%] p=0,7412	1,02 [0,67; 1,56] p=0,9238
weiblich	32/87 (36,8%)	NA [6,90; NA]	21/76 (27,6%)	NA [22,27; NA]	1,52 [0,78; 2,96] p=0,2149	1,33 [0,84; 2,10] p=0,2193	9,20% [-5,10%; 23,40%] p=0,2090	1,27 [0,73; 2,21] p=0,3917
Kribbeln an Händen und Füßen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3764								
<65	43/108 (39,8%)	NA [9,20; NA]	34/97 (35,1%)	NA [5,52; NA]	1,23 [0,69; 2,16] p=0,4831	1,14 [0,80; 1,62] p=0,4837	4,80% [-8,50%; 18,00%] p=0,4808	0,95 [0,60; 1,49] p=0,8215

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
≥65	31/87 (35,6%)	NA [3,71; NA]	30/96 (31,3%)	NA [13,47; NA]	1,22 [0,66; 2,25] p=0,5311	1,14 [0,76; 1,72] p=0,5301	4,40% [-9,30%; 18,10%] p=0,5302	1,30 [0,79; 2,15] p=0,3032
Kribbeln an Händen und Füßen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=NA								
weiß	60/151 (39,7%)	NA [6,90; NA]	48/143 (33,6%)	NA [13,47; NA]	1,30 [0,81; 2,10] p=0,2736	1,18 [0,87; 1,60] p=0,2750	6,20% [-4,80%; 17,20%] p=0,2714	1,15 [0,79; 1,69] p=0,4594
asiatisch	9/30 (30,0%)	NA [9,27; NA]	9/34 (26,5%)	NA [1,94; NA]	1,19 [0,40; 3,54] p=0,7559	1,13 [0,52; 2,48] p=0,7540	3,50% [-18,60%; 25,60%] p=0,7544	0,92 [0,36; 2,34] p=0,8674
andere	9/30 (30,0%)	NA [9,27; NA]	9/34 (26,5%)	NA [1,94; NA]	1,19 [0,40; 3,54] p=0,7559	1,13 [0,52; 2,48] p=0,7540	3,50% [-18,60%; 25,60%] p=0,7544	0,92 [0,36; 2,34] p=0,8674
Kribbeln an Händen und Füßen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2394								
≤65 kg	20/62 (32,3%)	NA [9,30; NA]	27/74 (36,5%)	NA [5,52; NA]	0,83 [0,41; 1,69] p=0,6069	0,88 [0,55; 1,41] p=0,6071	-4,20% [-20,20%; 11,80%] p=0,6043	0,73 [0,41; 1,30] p=0,2851
>65 kg bis 85 kg	17/37 (45,9%)	3,81 [1,94; NA]	16/45 (35,6%)	NA [1,97; NA]	1,54 [0,63; 3,75] p=0,3427	1,29 [0,76; 2,19] p=0,3396	10,40% [-10,90%; 31,70%] p=0,3389	1,30 [0,66; 2,57] p=0,4560
>85 kg	17/37 (45,9%)	3,81 [1,94; NA]	16/45 (35,6%)	NA [1,97; NA]	1,54 [0,63; 3,75] p=0,3427	1,29 [0,76; 2,19] p=0,3396	10,40% [-10,90%; 31,70%] p=0,3389	1,30 [0,66; 2,57] p=0,4560
Kribbeln an Händen und Füßen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,5797								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Mayo-Stadium I	26/72 (36,1%)	51,42 [4,63; NA]	20/70 (28,6%)	NA [7,56; NA]	1,41 [0,70; 2,87] p=0,3388	1,26 [0,78; 2,04] p=0,3402	7,50% [-7,80%; 22,90%] p=0,3351	1,11 [0,62; 1,99] p=0,7348
Mayo-Stadium II	30/76 (39,5%)	NA [3,71; NA]	25/80 (31,3%)	NA [13,47; NA]	1,44 [0,74; 2,77] p=0,2841	1,26 [0,82; 1,94] p=0,2846	8,20% [-6,70%; 23,20%] p=0,2814	1,30 [0,76; 2,21] p=0,3391
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	26/72 (36,1%)	51,42 [4,63; NA]	20/70 (28,6%)	NA [7,56; NA]	1,41 [0,70; 2,87] p=0,3388	1,26 [0,78; 2,04] p=0,3402	7,50% [-7,80%; 22,90%] p=0,3351	1,11 [0,62; 1,99] p=0,7348
Kribbeln an Händen und Füßen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,6978								
Liste A	49/147 (33,3%)	NA [20,30; NA]	43/146 (29,5%)	NA [23,00; NA]	1,20 [0,73; 1,96] p=0,4749	1,13 [0,81; 1,59] p=0,4749	3,90% [-6,70%; 14,50%] p=0,4737	1,05 [0,70; 1,58] p=0,8119
Liste B	25/48 (52,1%)	4,63 [1,94; NA]	21/47 (44,7%)	22,27 [3,06; NA]	1,35 [0,60; 3,02] p=0,4727	1,17 [0,77; 1,77] p=0,4724	7,40% [-12,60%; 27,40%] p=0,4692	1,22 [0,68; 2,18] p=0,5011
Kribbeln an Händen und Füßen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8345								
<60 ml/min	23/69 (33,3%)	NA [3,71; NA]	18/62 (29,0%)	NA [9,72; NA]	1,22 [0,58; 2,57] p=0,5975	1,15 [0,69; 1,92] p=0,5974	4,30% [-11,60%; 20,20%] p=0,5949	1,17 [0,63; 2,17] p=0,6226
≥60 ml/min	51/126 (40,5%)	NA [7,95; NA]	46/131 (35,1%)	NA [16,56; NA]	1,26 [0,76; 2,08] p=0,3763	1,15 [0,84; 1,58] p=0,3761	5,40% [-6,50%; 17,20%] p=0,3749	1,06 [0,71; 1,59] p=0,7582
Kribbeln an Händen und Füßen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,6352								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
ja	55/140 (39,3%)	51,42 [5,36; NA]	43/137 (31,4%)	NA [13,47; NA]	1,42 [0,86; 2,32] p=0,1700	1,25 [0,91; 1,73] p=0,1719	7,90% [-3,30%; 19,10%] p=0,1675	1,16 [0,78; 1,72] p=0,4773
nein	19/55 (34,5%)	NA [5,85; NA]	21/56 (37,5%)	NA [11,34; NA]	0,88 [0,41; 1,91] p=0,7469	0,92 [0,56; 1,51] p=0,7460	-3,00% [-20,80%; 14,90%] p=0,7457	0,97 [0,52; 1,80] p=0,9134
Kribbeln an Händen und Füßen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,4133								
I	16/39 (41,0%)	NA [1,94; NA]	15/36 (41,7%)	11,34 [1,91; NA]	0,97 [0,39; 2,44] p=0,9554	0,98 [0,57; 1,69] p=0,9551	-0,60% [-22,90%; 21,70%] p=0,9551	0,86 [0,42; 1,74] p=0,6771
II	21/56 (37,5%)	NA [4,63; NA]	25/60 (41,7%)	23,00 [7,56; NA]	0,84 [0,40; 1,77] p=0,6481	0,90 [0,57; 1,41] p=0,6475	-4,20% [-22,00%; 13,60%] p=0,6461	0,77 [0,43; 1,38] p=0,3818
III	6/19 (31,6%)	NA [1,05; NA]	4/18 (22,2%)	NA [9,72; NA]	1,61 [0,37; 7,05] p=0,5275	1,42 [0,48; 4,22] p=0,5269	9,40% [-19,00%; 37,70%] p=0,5182	1,98 [0,56; 7,03] p=0,2912
Kribbeln an Händen und Füßen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,6652								
anomal	5/11 (45,5%)	16,76 [0,95; NA]	5/15 (33,3%)	28,25 [1,87; NA]	1,67 [0,34; 8,26] p=0,5383	1,36 [0,52; 3,58] p=0,5287	12,10% [-25,80%; 50,00%] p=0,5305	1,27 [0,36; 4,51] p=0,7108
normal	69/184 (37,5%)	NA [9,27; NA]	59/178 (33,1%)	NA [16,56; NA]	1,21 [0,79; 1,86] p=0,3870	1,13 [0,85; 1,50] p=0,3874	4,40% [-5,50%; 14,20%] p=0,3856	1,08 [0,76; 1,53] p=0,6565
Kribbeln an Händen und Füßen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9810								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
ja	74/184 (40,2%)	NA [9,27; NA]	60/171 (35,1%)	NA [22,27; NA]	1,25 [0,81; 1,91] p=0,3198	1,15 [0,88; 1,50] p=0,3209	5,10% [-4,90%; 15,20%] p=0,3180	1,11 [0,79; 1,57] p=0,5327
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/22 (18,2%)	NA [1,94; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-18,20% [-34,30%; -2,10%] p=0,0270	NA [NA; NA] p=0,9961
Kribbeln an Händen und Füßen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0885								
anomal	20/51 (39,2%)	NA [7,95; NA]	14/55 (25,5%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,83; 4,32] p=0,1312	1,54 [0,87; 2,72] p=0,1351	13,80% [-3,90%; 31,40%] p=0,1268	1,48 [0,74; 2,93] p=0,2647
normal	15/44 (34,1%)	NA [2,83; NA]	22/52 (42,3%)	16,56 [2,89; NA]	0,70 [0,31; 1,62] p=0,4123	0,81 [0,48; 1,35] p=0,4149	-8,20% [-27,60%; 11,20%] p=0,4065	0,67 [0,35; 1,30] p=0,2391
Kribbeln an Händen und Füßen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2753								
Hochrisiko	5/17 (29,4%)	NA [2,83; NA]	7/19 (36,8%)	28,25 [1,87; NA]	0,71 [0,18; 2,89] p=0,6416	0,80 [0,31; 2,05] p=0,6396	-7,40% [-38,10%; 23,20%] p=0,6347	0,56 [0,18; 1,78] p=0,3261
Standardrisiko	54/138 (39,1%)	NA [9,27; NA]	50/147 (34,0%)	NA [16,56; NA]	1,25 [0,77; 2,02] p=0,3707	1,15 [0,85; 1,56] p=0,3703	5,10% [-6,10%; 16,30%] p=0,3696	1,09 [0,74; 1,60] p=0,6634
Kribbeln an Händen und Füßen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4023								
0	39/90 (43,3%)	51,42 [3,81; NA]	23/71 (32,4%)	NA [11,30; NA]	1,60 [0,83; 3,05] p=0,1580	1,34 [0,89; 2,02] p=0,1651	10,90% [-4,00%; 25,90%] p=0,1513	1,30 [0,78; 2,18] p=0,3161

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
≥1	35/105 (33,3%)	NA [13,21; NA]	41/122 (33,6%)	28,25 [12,45; NA]	0,99 [0,57; 1,72] p=0,9654	0,99 [0,69; 1,43] p=0,9653	-0,30% [-12,60%; 12,00%] p=0,9653	0,94 [0,60; 1,48] p=0,8044
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	54/195 (27,7%)	NA [NA; NA]	61/193 (31,6%)	NA [23,36; NA]	0,82 [0,53; 1,28] p=0,3907	0,87 [0,64; 1,19] p=0,3908	-4,00% [-13,10%; 5,10%] p=0,3889	0,81 [0,56; 1,17] p=0,2530
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8039								
männlich	32/108 (29,6%)	NA [NA; NA]	39/117 (33,3%)	NA [11,11; NA]	0,84 [0,48; 1,48] p=0,5512	0,89 [0,60; 1,31] p=0,5513	-3,70% [-15,80%; 8,40%] p=0,5495	0,83 [0,52; 1,33] p=0,4367
weiblich	22/87 (25,3%)	NA [NA; NA]	22/76 (28,9%)	NA [23,36; NA]	0,83 [0,42; 1,66] p=0,6006	0,87 [0,53; 1,45] p=0,5995	-3,70% [-17,30%; 10,00%] p=0,6002	0,80 [0,44; 1,44] p=0,4506
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1600								
<65	32/108 (29,6%)	NA [NA; NA]	38/97 (39,2%)	23,36 [6,44; NA]	0,65 [0,37; 1,17] p=0,1511	0,76 [0,52; 1,11] p=0,1519	-9,50% [-22,50%; 3,40%] p=0,1495	0,63 [0,39; 1,01] p=0,0556
≥65	22/87 (25,3%)	NA [NA; NA]	23/96 (24,0%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,55; 2,11] p=0,8353	1,05 [0,64; 1,75] p=0,8348	1,30% [-11,20%; 13,80%] p=0,8350	1,11 [0,62; 1,99] p=0,7351
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7780								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
weiß	43/151 (28,5%)	NA [NA; NA]	44/143 (30,8%)	NA [23,36; NA]	0,90 [0,54; 1,48] p=0,6674	0,93 [0,65; 1,32] p=0,6669	-2,30% [-12,70%; 8,10%] p=0,6670	0,83 [0,55; 1,27] p=0,3985
asiatisch	8/30 (26,7%)	NA [5,58; NA]	9/34 (26,5%)	NA [17,35; NA]	1,01 [0,33; 3,07] p=0,9860	1,01 [0,45; 2,28] p=0,9859	0,20% [-21,50%; 21,90%] p=0,9859	0,92 [0,35; 2,41] p=0,8670
andere	18/30 (60,0%)	4,67 [1,91; 53,72]	23/34 (67,6%)	1,91 [1,05; 2,86]	0,72 [0,26; 2,00] p=0,5279	0,89 [0,61; 1,29] p=0,5289	-7,60% [-31,20%; 15,90%] p=0,5245	0,63 [0,34; 1,17] p=0,1415
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9889								
≤65 kg	17/62 (27,4%)	NA [NA; NA]	22/74 (29,7%)	NA [11,04; NA]	0,89 [0,42; 1,89] p=0,7675	0,92 [0,54; 1,57] p=0,7671	-2,30% [-17,50%; 12,90%] p=0,7661	0,88 [0,47; 1,67] p=0,7042
>65 kg bis 85 kg	12/37 (32,4%)	NA [5,58; NA]	18/45 (40,0%)	27,60 [3,98; NA]	0,72 [0,29; 1,79] p=0,4817	0,81 [0,45; 1,46] p=0,4836	-7,60% [-28,40%; 13,20%] p=0,4757	0,74 [0,36; 1,55] p=0,4294
>85 kg	12/37 (32,4%)	NA [5,58; NA]	18/45 (40,0%)	27,60 [3,98; NA]	0,72 [0,29; 1,79] p=0,4817	0,81 [0,45; 1,46] p=0,4836	-7,60% [-28,40%; 13,20%] p=0,4757	0,74 [0,36; 1,55] p=0,4294
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9720								
I	21/72 (29,2%)	NA [14,98; NA]	21/70 (30,0%)	NA [4,17; NA]	0,96 [0,47; 1,98] p=0,9137	0,97 [0,58; 1,61] p=0,9134	-0,80% [-15,80%; 14,20%] p=0,9134	0,82 [0,44; 1,51] p=0,5200

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
II	19/76 (25,0%)	NA [NA; NA]	25/80 (31,3%)	NA [23,36; NA]	0,73 [0,36; 1,48] p=0,3874	0,80 [0,48; 1,33] p=0,3885	-6,30% [-20,30%; 7,80%] p=0,3839	0,76 [0,42; 1,38] p=0,3666
IIIa/IIIb	21/72 (29,2%)	NA [14,98; NA]	21/70 (30,0%)	NA [4,17; NA]	0,96 [0,47; 1,98] p=0,9137	0,97 [0,58; 1,61] p=0,9134	-0,80% [-15,80%; 14,20%] p=0,9134	0,82 [0,44; 1,51] p=0,5200
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,6504								
Liste A	41/147 (27,9%)	NA [NA; NA]	44/146 (30,1%)	NA [17,35; NA]	0,90 [0,54; 1,49] p=0,6724	0,93 [0,65; 1,32] p=0,6720	-2,20% [-12,60%; 8,10%] p=0,6718	0,83 [0,55; 1,28] p=0,4078
Liste B	13/48 (27,1%)	NA [NA; NA]	17/47 (36,2%)	NA [4,17; NA]	0,66 [0,27; 1,57] p=0,3433	0,75 [0,41; 1,36] p=0,3444	-9,10% [-27,70%; 9,50%] p=0,3388	0,74 [0,36; 1,52] p=0,4132
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4979								
<60 ml/min	20/69 (29,0%)	NA [5,58; NA]	18/62 (29,0%)	NA [3,88; NA]	1,00 [0,47; 2,12] p=0,9953	1,00 [0,58; 1,71] p=0,9953	0,00% [-15,60%; 15,50%] p=0,9953	1,01 [0,53; 1,91] p=0,9821
≥60 ml/min	34/126 (27,0%)	NA [NA; NA]	43/131 (32,8%)	NA [17,35; NA]	0,76 [0,44; 1,29] p=0,3078	0,82 [0,56; 1,20] p=0,3090	-5,80% [-17,00%; 5,30%] p=0,3054	0,72 [0,46; 1,14] p=0,1612
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,4919								
ja	39/140 (27,9%)	NA [NA; NA]	45/137 (32,8%)	NA [11,04; NA]	0,79 [0,47; 1,32] p=0,3673	0,85 [0,59; 1,21] p=0,3674	-5,00% [-15,80%; 5,80%] p=0,3659	0,73 [0,47; 1,12] p=0,1494

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
nein	15/55 (27,3%)	NA [NA; NA]	16/56 (28,6%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,41; 2,15] p=0,8793	0,95 [0,53; 1,74] p=0,8788	-1,30% [-18,00%; 15,40%] p=0,8788	1,00 [0,50; 2,03] p=0,9913
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=NA								
I	12/39 (30,8%)	NA [5,58; NA]	10/36 (27,8%)	NA [6,50; NA]	1,16 [0,43; 3,13] p=0,7777	1,11 [0,55; 2,25] p=0,7766	3,00% [-17,60%; 23,60%] p=0,7758	0,89 [0,38; 2,07] p=0,7886
II	19/56 (33,9%)	NA [4,76; NA]	20/60 (33,3%)	NA [3,88; NA]	1,03 [0,47; 2,22] p=0,9462	1,02 [0,61; 1,70] p=0,9459	0,60% [-16,60%; 17,80%] p=0,9459	0,97 [0,52; 1,82] p=0,9332
III	5/19 (26,3%)	NA [2,23; NA]	6/18 (33,3%)	NA [2,83; NA]	0,71 [0,17; 2,94] p=0,6452	0,79 [0,29; 2,14] p=0,6420	-7,00% [-36,50%; 22,40%] p=0,6403	0,95 [0,29; 3,12] p=0,9290
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,9920								
anomal	7/11 (63,6%)	2,37 [0,95; NA]	10/15 (66,7%)	2,07 [1,02; 8,61]	0,88 [0,17; 4,47] p=0,8750	0,95 [0,54; 1,69] p=0,8734	-3,00% [-40,10%; 34,10%] p=0,8728	0,86 [0,32; 2,27] p=0,7550
normal	47/184 (25,5%)	NA [NA; NA]	51/178 (28,7%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,54; 1,36] p=0,5064	0,89 [0,64; 1,25] p=0,5061	-3,10% [-12,30%; 6,00%] p=0,5058	0,83 [0,56; 1,24] p=0,3600
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9835								
ja	54/184 (29,3%)	NA [NA; NA]	58/171 (33,9%)	NA [23,36; NA]	0,81 [0,52; 1,27] p=0,3552	0,86 [0,64; 1,18] p=0,3549	-4,60% [-14,20%; 5,10%] p=0,3546	0,81 [0,56; 1,18] p=0,2784

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/22 (13,6%)	NA [1,45; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-13,60% [-28,00%; 0,70%] p=0,0623	NA [NA; NA] p=0,9967
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,1533								
anomal	18/51 (35,3%)	NA [3,75; NA]	18/55 (32,7%)	NA [8,61; NA]	1,12 [0,50; 2,51] p=0,7814	1,08 [0,63; 1,83] p=0,7804	2,60% [-15,50%; 20,60%] p=0,7805	1,00 [0,52; 1,94] p=0,9948
normal	10/44 (22,7%)	NA [NA; NA]	19/52 (36,5%)	17,35 [2,79; NA]	0,51 [0,21; 1,26] p=0,1441	0,62 [0,32; 1,19] p=0,1535	-13,80% [-31,80%; 4,20%] p=0,1330	0,53 [0,24; 1,16] p=0,1136
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0256								
Hochrisiko	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	8/19 (42,1%)	6,44 [1,05; NA]	0,09 [0,01; 0,79] p=0,0135	0,14 [0,02; 1,00] p=0,0506	-36,20% [-61,10%; -11,40%] p=0,0043	0,10 [0,01; 0,76] p=0,0268
Standardrisiko	40/138 (29,0%)	NA [NA; NA]	46/147 (31,3%)	NA [23,36; NA]	0,90 [0,54; 1,49] p=0,6721	0,93 [0,65; 1,32] p=0,6719	-2,30% [-13,00%; 8,30%] p=0,6712	0,86 [0,56; 1,31] p=0,4783
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0662								
0	27/90 (30,0%)	NA [NA; NA]	17/71 (23,9%)	NA [23,36; NA]	1,36 [0,67; 2,76] p=0,3934	1,25 [0,74; 2,11] p=0,3963	6,10% [-7,70%; 19,80%] p=0,3868	1,27 [0,69; 2,34] p=0,4355
≥1	27/105 (25,7%)	NA [NA; NA]	44/122 (36,1%)	NA [3,98; NA]	0,61 [0,35; 1,09] p=0,0942	0,71 [0,48; 1,07] p=0,0990	-10,40% [-22,30%; 1,60%] p=0,0892	0,62 [0,38; 1,01] p=0,0527

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	90/195 (46,2%)	9,49 [5,55; 33,22]	85/193 (44,0%)	9,72 [4,60; NA]	1,09 [0,73; 1,62] p=0,6853	1,05 [0,84; 1,30] p=0,6853	2,10% [-7,90%; 12,00%] p=0,6853	0,94 [0,69; 1,27] p=0,6671
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0145								
männlich	53/108 (49,1%)	9,27 [4,63; 33,22]	46/117 (39,3%)	22,31 [8,44; NA]	1,49 [0,88; 2,52] p=0,1416	1,25 [0,93; 1,68] p=0,1420	9,80% [-3,20%; 22,70%] p=0,1392	1,28 [0,86; 1,90] p=0,2209
weiblich	37/87 (42,5%)	13,14 [5,52; NA]	39/76 (51,3%)	3,32 [1,91; 6,70]	0,70 [0,38; 1,30] p=0,2634	0,83 [0,60; 1,15] p=0,2618	-8,80% [-24,10%; 6,50%] p=0,2604	0,60 [0,38; 0,95] p=0,0289
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6194								
<65	52/108 (48,1%)	12,91 [5,55; NA]	42/97 (43,3%)	8,44 [2,86; NA]	1,22 [0,70; 2,11] p=0,4877	1,11 [0,82; 1,50] p=0,4884	4,80% [-8,80%; 18,50%] p=0,4859	0,89 [0,59; 1,34] p=0,5697
≥65	38/87 (43,7%)	6,60 [4,60; NA]	43/96 (44,8%)	9,72 [3,78; NA]	0,96 [0,53; 1,71] p=0,8799	0,97 [0,70; 1,35] p=0,8797	-1,10% [-15,50%; 13,30%] p=0,8796	1,03 [0,67; 1,60] p=0,8842
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4870								
≤65 kg	26/62 (41,9%)	13,14 [4,63; NA]	34/74 (45,9%)	6,70 [1,97; NA]	0,85 [0,43; 1,68] p=0,6402	0,91 [0,62; 1,34] p=0,6404	-4,00% [-20,70%; 12,70%] p=0,6384	0,79 [0,47; 1,31] p=0,3543

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>65 kg bis 85 kg	16/37 (43,2%)	22,31 [1,94; NA]	20/45 (44,4%)	20,20 [2,89; NA]	0,95 [0,40; 2,29] p=0,9137	0,97 [0,59; 1,59] p=0,9132	-1,20% [-22,80%; 20,40%] p=0,9131	1,15 [0,71; 1,87] p=0,5778
>85 kg	23/37 (62,2%)	5,65 [2,99; 11,30]	24/45 (53,3%)	3,84 [1,94; 23,16]	1,44 [0,59; 3,48] p=0,4241	1,17 [0,80; 1,69] p=0,4188	8,80% [-12,50%; 30,20%] p=0,4181	1,02 [0,57; 1,81] p=0,9434
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9316								
I	28/72 (38,9%)	11,30 [5,55; NA]	27/70 (38,6%)	16,59 [2,89; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,89 [0,52; 1,51] p=0,6566
II	35/76 (46,1%)	9,30 [4,67; NA]	33/80 (41,3%)	NA [2,89; NA]	1,22 [0,65; 2,29] p=0,5467	1,12 [0,78; 1,60] p=0,5456	4,80% [-10,80%; 20,40%] p=0,5451	1,03 [0,64; 1,66] p=0,8911
IIIa/IIIb	28/72 (38,9%)	11,30 [5,55; NA]	27/70 (38,6%)	16,59 [2,89; NA]	1,01 [0,52; 1,99] p=0,9691	1,01 [0,67; 1,52] p=0,9690	0,30% [-15,70%; 16,30%] p=0,9690	0,89 [0,52; 1,51] p=0,6566
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,6285								
Liste A	65/147 (44,2%)	13,14 [6,60; NA]	62/146 (42,5%)	11,14 [4,60; NA]	1,07 [0,68; 1,71] p=0,7626	1,04 [0,80; 1,35] p=0,7623	1,80% [-9,60%; 13,10%] p=0,7622	0,91 [0,64; 1,28] p=0,5764
Liste B	25/48 (52,1%)	4,63 [2,79; NA]	23/47 (48,9%)	8,44 [2,76; NA]	1,13 [0,51; 2,54] p=0,7603	1,06 [0,71; 1,59] p=0,7593	3,10% [-17,00%; 23,20%] p=0,7589	1,06 [0,60; 1,88] p=0,8303
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1284								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
<60 ml/min	24/69 (34,8%)	33,22 [5,62; NA]	28/62 (45,2%)	6,70 [2,07; NA]	0,65 [0,32; 1,31] p=0,2272	0,77 [0,50; 1,18] p=0,2272	-10,40% [-27,10%; 6,30%] p=0,2239	0,67 [0,39; 1,16] p=0,1550
≥60 ml/min	66/126 (52,4%)	9,27 [4,70; 15,87]	57/131 (43,5%)	11,79 [4,63; NA]	1,43 [0,87; 2,33] p=0,1556	1,20 [0,93; 1,56] p=0,1563	8,90% [-3,30%; 21,00%] p=0,1532	1,10 [0,77; 1,57] p=0,5905
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9538								
ja	60/140 (42,9%)	10,48 [5,55; NA]	54/137 (39,4%)	16,92 [3,84; NA]	1,15 [0,71; 1,86] p=0,5614	1,09 [0,82; 1,44] p=0,5611	3,40% [-8,10%; 15,00%] p=0,5604	0,97 [0,67; 1,40] p=0,8551
nein	30/55 (54,5%)	9,49 [3,75; 29,83]	31/56 (55,4%)	7,46 [2,89; 11,79]	0,97 [0,46; 2,04] p=0,9318	0,98 [0,70; 1,38] p=0,9315	-0,80% [-19,30%; 17,70%] p=0,9315	0,92 [0,56; 1,53] p=0,7553
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6892								
I	20/39 (51,3%)	7,66 [4,63; NA]	18/36 (50,0%)	3,06 [1,08; NA]	1,05 [0,42; 2,60] p=0,9122	1,03 [0,66; 1,60] p=0,9117	1,30% [-21,40%; 23,90%] p=0,9116	0,73 [0,39; 1,39] p=0,3443
II	33/56 (58,9%)	5,36 [2,79; 26,02]	32/60 (53,3%)	3,32 [1,94; 9,27]	1,25 [0,60; 2,62] p=0,5458	1,10 [0,80; 1,52] p=0,5440	5,60% [-12,40%; 23,60%] p=0,5432	0,95 [0,58; 1,54] p=0,8233
III	8/19 (42,1%)	6,50 [1,05; NA]	13/18 (72,2%)	3,78 [1,08; 11,14]	0,28 [0,07; 1,11] p=0,0683	0,58 [0,32; 1,06] p=0,0780	-30,10% [-60,50%; 0,20%] p=0,0518	0,67 [0,28; 1,62] p=0,3743
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,4083								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
anomal	4/11 (36,4%)	NA [0,95; NA]	7/15 (46,7%)	11,27 [1,84; NA]	0,65 [0,13; 3,21] p=0,6064	0,78 [0,30; 2,02] p=0,6070	-10,30% [-48,30%; 27,70%] p=0,5953	0,60 [0,17; 2,09] p=0,4269
normal	86/184 (46,7%)	9,33 [5,49; 29,83]	78/178 (43,8%)	9,72 [4,60; NA]	1,13 [0,74; 1,70] p=0,5775	1,07 [0,85; 1,34] p=0,5774	2,90% [-7,30%; 13,20%] p=0,5768	0,98 [0,72; 1,33] p=0,8908
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,7955								
ja	89/184 (48,4%)	9,36 [5,52; 33,22]	81/171 (47,4%)	9,27 [3,84; 23,16]	1,04 [0,69; 1,58] p=0,8506	1,02 [0,82; 1,27] p=0,8504	1,00% [-9,40%; 11,40%] p=0,8503	0,94 [0,69; 1,27] p=0,6825
nein	1/11 (9,1%)	26,02 [NA; NA]	4/22 (18,2%)	NA [1,05; NA]	0,45 [0,04; 4,60] p=0,4990	0,50 [0,06; 3,96] p=0,5113	-9,10% [-32,50%; 14,30%] p=0,4467	0,67 [0,07; 6,49] p=0,7314
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0262								
anomal	31/51 (60,8%)	5,62 [2,99; 9,36]	21/55 (38,2%)	NA [2,76; NA]	2,51 [1,15; 5,49] p=0,0206	1,59 [1,06; 2,38] p=0,0234	22,60% [4,00%; 41,20%] p=0,0170	1,60 [0,92; 2,79] p=0,0954
normal	19/44 (43,2%)	26,02 [3,75; NA]	27/52 (51,9%)	3,75 [1,91; 16,59]	0,70 [0,31; 1,58] p=0,3955	0,83 [0,54; 1,28] p=0,3987	-8,70% [-28,70%; 11,20%] p=0,3908	0,61 [0,34; 1,12] p=0,1108
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1552								
Hochrisiko	8/17 (47,1%)	NA [2,79; NA]	10/19 (52,6%)	3,84 [1,05; NA]	0,80 [0,22; 2,97] p=0,7420	0,89 [0,46; 1,73] p=0,7398	-5,60% [-38,20%; 27,10%] p=0,7381	0,52 [0,20; 1,34] p=0,1763

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Standardrisiko	69/138 (50,0%)	9,27 [4,67; 23,66]	66/147 (44,9%)	7,62 [3,75; NA]	1,23 [0,77; 1,96] p=0,3895	1,11 [0,87; 1,42] p=0,3888	5,10% [-6,50%; 16,70%] p=0,3881	1,04 [0,74; 1,46] p=0,8206
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0324								
0	49/90 (54,4%)	4,70 [2,79; 13,14]	29/71 (40,8%)	23,16 [4,67; NA]	1,73 [0,92; 3,25] p=0,0875	1,33 [0,95; 1,87] p=0,0954	13,60% [-1,80%; 29,00%] p=0,0831	1,37 [0,86; 2,16] p=0,1820
≥1	41/105 (39,0%)	26,02 [7,52; NA]	56/122 (45,9%)	7,62 [2,89; 22,31]	0,76 [0,45; 1,28] p=0,2990	0,85 [0,63; 1,16] p=0,3018	-6,90% [-19,70%; 6,00%] p=0,2960	0,69 [0,46; 1,03] p=0,0681

EORTC QLQ Einzelitems – Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte

Anhang 4-I Tabelle 4-13: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ Einzelitems – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	87/195 (44,6%)	13,08 [8,77; 60,06]	88/193 (45,6%)	11,07 [4,73; 29,93]	0,95 [0,64; 1,43] p=0,8209	0,97 [0,79; 1,21] p=0,8198	-1,10% [-11,00%; 8,70%] p=0,8201	0,83 [0,62; 1,13] p=0,2355
Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5633								
männlich	47/108 (43,5%)	13,08 [7,49; NA]	52/117 (44,4%)	16,62 [4,73; 53,95]	0,96 [0,57; 1,63] p=0,8891	0,98 [0,73; 1,32] p=0,8889	-0,90% [-13,90%; 12,10%] p=0,8888	0,88 [0,59; 1,30] p=0,5205
weiblich	40/87 (46,0%)	13,11 [7,49; NA]	36/76 (47,4%)	6,74 [3,75; 22,60]	0,95 [0,51; 1,75] p=0,8594	0,97 [0,70; 1,35] p=0,8589	-1,40% [-16,70%; 14,00%] p=0,8590	0,69 [0,44; 1,09] p=0,1159
Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2115								
<65	54/108 (50,0%)	11,11 [4,67; NA]	41/97 (42,3%)	11,53 [4,34; 51,12]	1,37 [0,79; 2,37] p=0,2688	1,18 [0,88; 1,60] p=0,2715	7,70% [-5,90%; 21,40%] p=0,2659	0,98 [0,65; 1,47] p=0,9124
≥65	33/87 (37,9%)	16,56 [9,23; NA]	47/96 (49,0%)	9,27 [3,75; 22,60]	0,64 [0,35; 1,15] p=0,1342	0,78 [0,55; 1,09] p=0,1384	-11,00% [-25,30%; 3,30%] p=0,1302	0,64 [0,41; 1,00] p=0,0529

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0347								
≤65 kg	28/62 (45,2%)	13,11 [7,49; NA]	37/74 (50,0%)	6,70 [2,86; 22,60]	0,82 [0,42; 1,62] p=0,5751	0,90 [0,63; 1,29] p=0,5758	-4,80% [-21,70%; 12,00%] p=0,5731	0,63 [0,38; 1,04] p=0,0686
>65 kg bis 85 kg	10/37 (27,0%)	NA [7,49; NA]	22/45 (48,9%)	11,53 [2,86; NA]	0,39 [0,15; 0,98] p=0,0447	0,55 [0,30; 1,01] p=0,0560	-21,90% [-42,30%; -1,40%] p=0,0361	0,47 [0,22; 0,99] p=0,0466
>85 kg	10/37 (27,0%)	NA [7,49; NA]	22/45 (48,9%)	11,53 [2,86; NA]	0,39 [0,15; 0,98] p=0,0447	0,55 [0,30; 1,01] p=0,0560	-21,90% [-42,30%; -1,40%] p=0,0361	0,47 [0,22; 0,99] p=0,0466
Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,5093								
Mayo-Stadium I	32/72 (44,4%)	9,23 [4,67; NA]	34/70 (48,6%)	5,22 [2,83; 9,27]	0,85 [0,44; 1,64] p=0,6233	0,92 [0,64; 1,30] p=0,6223	-4,10% [-20,50%; 12,30%] p=0,6218	0,68 [0,42; 1,10] p=0,1180
Mayo-Stadium II	31/76 (40,8%)	33,12 [8,77; NA]	30/80 (37,5%)	51,12 [9,69; NA]	1,15 [0,60; 2,19] p=0,6749	1,09 [0,73; 1,61] p=0,6739	3,30% [-12,00%; 18,60%] p=0,6738	0,99 [0,60; 1,65] p=0,9853
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	32/72 (44,4%)	9,23 [4,67; NA]	34/70 (48,6%)	5,22 [2,83; 9,27]	0,85 [0,44; 1,64] p=0,6233	0,92 [0,64; 1,30] p=0,6223	-4,10% [-20,50%; 12,30%] p=0,6218	0,68 [0,42; 1,10] p=0,1180
Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=NA								
Liste A	71/147 (48,3%)	10,19 [7,49; 29,67]	66/146 (45,2%)	9,69 [4,73; 29,93]	1,13 [0,71; 1,79] p=0,5963	1,07 [0,84; 1,36] p=0,5959	3,10% [-8,30%; 14,50%] p=0,5954	0,88 [0,63; 1,23] p=0,4531

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Liste B	16/48 (33,3%)	NA [7,33; NA]	22/47 (46,8%)	16,62 [1,91; NA]	0,57 [0,25; 1,30] p=0,1824	0,71 [0,43; 1,18] p=0,1858	-13,50% [-33,00%; 6,10%] p=0,1762	0,62 [0,32; 1,18] p=0,1452
Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5461								
<60 ml/min	28/69 (40,6%)	14,78 [5,68; NA]	29/62 (46,8%)	9,27 [3,98; 29,93]	0,78 [0,39; 1,55] p=0,4769	0,87 [0,59; 1,28] p=0,4751	-6,20% [-23,20%; 10,80%] p=0,4747	0,68 [0,40; 1,15] p=0,1526
≥60 ml/min	59/126 (46,8%)	11,11 [7,49; NA]	59/131 (45,0%)	11,07 [4,17; 46,85]	1,07 [0,66; 1,76] p=0,7742	1,04 [0,80; 1,36] p=0,7738	1,80% [-10,40%; 14,00%] p=0,7738	0,87 [0,61; 1,25] p=0,4639
Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=NA								
ja	61/140 (43,6%)	11,11 [7,49; NA]	57/137 (41,6%)	9,27 [4,73; 44,62]	1,08 [0,67; 1,75] p=0,7413	1,05 [0,80; 1,38] p=0,7409	2,00% [-9,70%; 13,60%] p=0,7408	0,87 [0,60; 1,25] p=0,4426
nein	26/55 (47,3%)	15,77 [5,68; NA]	31/56 (55,4%)	12,71 [2,92; 51,12]	0,72 [0,34; 1,53] p=0,3963	0,85 [0,59; 1,23] p=0,3966	-8,10% [-26,60%; 10,50%] p=0,3927	0,71 [0,42; 1,19] p=0,1933
Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,1481								
I	17/39 (43,6%)	33,12 [2,86; NA]	14/36 (38,9%)	20,01 [2,86; NA]	1,21 [0,48; 3,05] p=0,6816	1,12 [0,65; 1,93] p=0,6806	4,70% [-17,60%; 27,00%] p=0,6790	0,91 [0,45; 1,85] p=0,7917
II	32/56 (57,1%)	7,49 [3,94; 29,67]	27/60 (45,0%)	22,60 [3,75; 51,12]	1,63 [0,78; 3,40] p=0,1931	1,27 [0,89; 1,82] p=0,1936	12,10% [-5,90%; 30,20%] p=0,1878	1,16 [0,70; 1,94] p=0,5642

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
III	6/19 (31,6%)	NA [3,78; NA]	13/18 (72,2%)	5,22 [1,91; 16,62]	0,18 [0,04; 0,73] p=0,0147	0,44 [0,21; 0,90] p=0,0246	-40,60% [-70,10%; -11,20%] p=0,0068	0,37 [0,14; 0,97] p=0,0443
Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,0740								
anomal	4/11 (36,4%)	NA [1,91; NA]	9/15 (60,0%)	3,91 [1,84; 6,74]	0,38 [0,08; 1,90] p=0,2429	0,61 [0,25; 1,47] p=0,2670	-23,60% [-61,40%; 14,10%] p=0,2194	0,25 [0,07; 0,88] p=0,0300
normal	83/184 (45,1%)	11,34 [7,75; 60,06]	79/178 (44,4%)	12,71 [5,22; 46,85]	1,03 [0,68; 1,56] p=0,8896	1,02 [0,81; 1,28] p=0,8895	0,70% [-9,50%; 11,00%] p=0,8894	0,87 [0,64; 1,19] p=0,3949
Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,4469								
ja	85/184 (46,2%)	13,11 [8,77; 60,06]	83/171 (48,5%)	11,07 [4,73; 29,93]	0,91 [0,60; 1,38] p=0,6592	0,95 [0,76; 1,19] p=0,6586	-2,30% [-12,70%; 8,10%] p=0,6587	0,80 [0,59; 1,09] p=0,1556
nein	2/11 (18,2%)	12,26 [0,95; 12,26]	5/22 (22,7%)	4,73 [1,22; NA]	0,76 [0,12; 4,70] p=0,7668	0,80 [0,18; 3,48] p=0,7663	-4,50% [-33,30%; 24,20%] p=0,7566	1,40 [0,25; 7,76] p=0,6972
Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,6206								
anomal	26/51 (51,0%)	9,76 [5,58; NA]	25/55 (45,5%)	11,53 [3,81; NA]	1,25 [0,58; 2,68] p=0,5712	1,12 [0,76; 1,67] p=0,5694	5,50% [-13,50%; 24,50%] p=0,5689	0,95 [0,55; 1,64] p=0,8464
normal	19/44 (43,2%)	14,78 [3,81; NA]	23/52 (44,2%)	11,07 [2,83; NA]	0,96 [0,43; 2,15] p=0,9182	0,98 [0,62; 1,54] p=0,9179	-1,00% [-21,00%; 18,90%] p=0,9178	0,80 [0,43; 1,48] p=0,4791

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3050								
Hochrisiko	7/17 (41,2%)	NA [3,75; NA]	8/19 (42,1%)	29,93 [1,05; NA]	0,96 [0,26; 3,63] p=0,9556	0,98 [0,45; 2,12] p=0,9550	-0,90% [-33,20%; 31,30%] p=0,9550	0,52 [0,18; 1,46] p=0,2129
Standardrisiko	60/138 (43,5%)	14,78 [9,33; NA]	63/147 (42,9%)	11,53 [5,22; NA]	1,03 [0,64; 1,64] p=0,9159	1,01 [0,78; 1,32] p=0,9157	0,60% [-10,90%; 12,10%] p=0,9157	0,86 [0,60; 1,22] p=0,3929
Kribbeln an Händen und Füßen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3992								
0	39/90 (43,3%)	55,66 [7,75; NA]	35/71 (49,3%)	11,07 [3,68; 46,85]	0,79 [0,42; 1,47] p=0,4524	0,88 [0,63; 1,23] p=0,4492	-6,00% [-21,50%; 9,50%] p=0,4507	0,70 [0,45; 1,12] p=0,1356
≥1	48/105 (45,7%)	10,19 [5,78; 33,12]	53/122 (43,4%)	9,92 [4,73; 51,12]	1,10 [0,65; 1,85] p=0,7319	1,05 [0,79; 1,41] p=0,7310	2,30% [-10,70%; 15,20%] p=0,7313	0,91 [0,61; 1,35] p=0,6375
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	114/195 (58,5%)	3,88 [2,23; 9,27]	113/193 (58,5%)	2,86 [1,94; 3,75]	1,01 [0,67; 1,51] p=0,9766	1,00 [0,85; 1,18] p=0,9764	0,10% [-9,50%; 9,80%] p=0,9764	0,89 [0,68; 1,16] p=0,3821
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3416								
männlich	63/108 (58,3%)	5,16 [2,04; 25,59]	72/117 (61,5%)	2,83 [1,91; 3,78]	0,88 [0,51; 1,49] p=0,6247	0,95 [0,77; 1,17] p=0,6247	-3,20% [-16,00%; 9,60%] p=0,6239	0,76 [0,54; 1,07] p=0,1164

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	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	51/87 (58,6%)	3,06 [1,91; 7,46]	41/76 (53,9%)	3,06 [1,94; 4,73]	1,21 [0,65; 2,25] p=0,5495	1,09 [0,83; 1,43] p=0,5503	4,70% [-10,60%; 19,90%] p=0,5482	1,01 [0,67; 1,52] p=0,9779
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9152								
<65	65/108 (60,2%)	4,14 [2,04; 20,27]	53/97 (54,6%)	2,83 [1,91; 4,70]	1,25 [0,72; 2,19] p=0,4236	1,10 [0,87; 1,40] p=0,4250	5,50% [-8,00%; 19,10%] p=0,4221	0,85 [0,59; 1,23] p=0,3815
≥65	49/87 (56,3%)	3,68 [1,87; 11,99]	60/96 (62,5%)	2,86 [1,91; 3,75]	0,77 [0,43; 1,40] p=0,3964	0,90 [0,71; 1,15] p=0,3980	-6,20% [-20,40%; 8,00%] p=0,3947	0,86 [0,59; 1,26] p=0,4509
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9277								
≤65 kg	37/62 (59,7%)	3,75 [1,91; 5,36]	45/74 (60,8%)	2,83 [1,87; 4,70]	0,95 [0,48; 1,90] p=0,8934	0,98 [0,75; 1,29] p=0,8931	-1,10% [-17,70%; 15,40%] p=0,8930	0,87 [0,57; 1,35] p=0,5455
>65 kg bis 85 kg	21/37 (56,8%)	2,86 [1,28; NA]	25/45 (55,6%)	3,78 [1,91; NA]	1,05 [0,44; 2,52] p=0,9137	1,02 [0,70; 1,50] p=0,9130	1,20% [-20,40%; 22,80%] p=0,9131	0,97 [0,54; 1,75] p=0,9263
>85 kg	21/37 (56,8%)	2,86 [1,28; NA]	25/45 (55,6%)	3,78 [1,91; NA]	1,05 [0,44; 2,52] p=0,9137	1,02 [0,70; 1,50] p=0,9130	1,20% [-20,40%; 22,80%] p=0,9131	0,97 [0,54; 1,75] p=0,9263
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=NA								
II	46/76 (60,5%)	3,75 [1,94; 9,27]	43/80 (53,8%)	3,29 [2,83; 26,12]	1,32 [0,70; 2,49] p=0,3943	1,13 [0,86; 1,48] p=0,3932	6,80% [-8,70%; 22,30%] p=0,3914	1,14 [0,75; 1,73] p=0,5444

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
I	44/72 (61,1%)	1,91 [1,12; 3,88]	40/70 (57,1%)	2,76 [1,15; 3,81]	1,18 [0,60; 2,30] p=0,6318	1,07 [0,81; 1,41] p=0,6311	4,00% [-12,20%; 20,10%] p=0,6303	0,94 [0,61; 1,45] p=0,7806
IIIa/IIIb	44/72 (61,1%)	1,91 [1,12; 3,88]	40/70 (57,1%)	2,76 [1,15; 3,81]	1,18 [0,60; 2,30] p=0,6318	1,07 [0,81; 1,41] p=0,6311	4,00% [-12,20%; 20,10%] p=0,6303	0,94 [0,61; 1,45] p=0,7806
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,5195								
Liste A	82/147 (55,8%)	4,67 [2,23; 13,14]	82/146 (56,2%)	2,92 [1,97; 3,81]	0,98 [0,62; 1,56] p=0,9476	0,99 [0,81; 1,22] p=0,9475	-0,40% [-11,80%; 11,00%] p=0,9475	0,81 [0,59; 1,10] p=0,1840
Liste B	32/48 (66,7%)	2,86 [1,05; 13,11]	31/47 (66,0%)	2,83 [1,91; 3,75]	1,03 [0,44; 2,42] p=0,9420	1,01 [0,76; 1,35] p=0,9417	0,70% [-18,30%; 19,70%] p=0,9417	1,00 [0,61; 1,64] p=0,9869
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7888								
<60 ml/min	36/69 (52,2%)	4,67 [1,87; 18,56]	34/62 (54,8%)	3,75 [1,81; 13,37]	0,90 [0,45; 1,79] p=0,7610	0,95 [0,69; 1,31] p=0,7599	-2,70% [-19,80%; 14,40%] p=0,7600	0,88 [0,55; 1,41] p=0,5993
≥60 ml/min	78/126 (61,9%)	3,68 [2,17; 13,11]	79/131 (60,3%)	2,83 [1,91; 3,75]	1,07 [0,65; 1,77] p=0,7930	1,03 [0,84; 1,25] p=0,7926	1,60% [-10,30%; 13,50%] p=0,7926	0,84 [0,61; 1,15] p=0,2733
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,1248								
ja	85/140 (60,7%)	2,86 [1,91; 4,14]	76/137 (55,5%)	2,86 [1,94; 3,81]	1,24 [0,77; 2,00] p=0,3777	1,09 [0,90; 1,34] p=0,3780	5,20% [-6,40%; 16,80%] p=0,3762	0,99 [0,72; 1,35] p=0,9438

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
nein	29/55 (52,7%)	18,56 [4,67; 64,66]	37/56 (66,1%)	2,83 [1,91; 11,11]	0,57 [0,27; 1,23] p=0,1541	0,80 [0,58; 1,09] p=0,1575	-13,30% [-31,50%; 4,80%] p=0,1486	0,59 [0,36; 0,98] p=0,0399
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8879								
I	24/39 (61,5%)	3,06 [1,87; 45,14]	21/36 (58,3%)	3,75 [1,91; 11,11]	1,14 [0,45; 2,88] p=0,7786	1,05 [0,73; 1,53] p=0,7776	3,20% [-19,00%; 25,40%] p=0,7771	0,80 [0,44; 1,45] p=0,4624
II	32/56 (57,1%)	5,78 [1,94; 64,66]	33/60 (55,0%)	2,83 [1,91; 51,12]	1,09 [0,52; 2,27] p=0,8170	1,04 [0,75; 1,43] p=0,8162	2,10% [-15,90%; 20,20%] p=0,8162	0,89 [0,55; 1,46] p=0,6469
III	9/19 (47,4%)	1,89 [0,99; NA]	12/18 (66,7%)	2,86 [1,08; 46,23]	0,45 [0,12; 1,70] p=0,2427	0,71 [0,40; 1,26] p=0,2446	-19,30% [-50,60%; 12,00%] p=0,2265	1,11 [0,47; 2,65] p=0,8104
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,3026								
anomal	7/11 (63,6%)	3,29 [0,95; NA]	6/15 (40,0%)	34,23 [1,05; NA]	2,63 [0,53; 13,07] p=0,2429	1,59 [0,74; 3,42] p=0,2336	23,60% [-14,10%; 61,40%] p=0,2194	1,29 [0,42; 3,95] p=0,6526
normal	107/184 (58,2%)	3,94 [2,23; 9,27]	107/178 (60,1%)	2,83 [1,94; 3,75]	0,92 [0,61; 1,40] p=0,7049	0,97 [0,81; 1,15] p=0,7044	-2,00% [-12,10%; 8,20%] p=0,7044	0,82 [0,63; 1,07] p=0,1462
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,0627								
ja	111/184 (60,3%)	3,94 [2,83; 9,66]	105/171 (61,4%)	2,89 [1,94; 3,78]	0,96 [0,62; 1,46] p=0,8356	0,98 [0,83; 1,16] p=0,8353	-1,10% [-11,20%; 9,10%] p=0,8353	0,84 [0,64; 1,10] p=0,2101

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
nein	3/11 (27,3%)	1,02 [0,95; 2,04]	8/22 (36,4%)	2,83 [1,22; NA]	0,66 [0,13; 3,21] p=0,6071	0,75 [0,25; 2,28] p=0,6122	-9,10% [-42,20%; 24,00%] p=0,5906	3,48 [0,86; 14,06] p=0,0802
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,2793								
anomal	26/51 (51,0%)	4,67 [1,91; NA]	30/55 (54,5%)	2,83 [1,28; 2,92]	0,87 [0,40; 1,86] p=0,7146	0,94 [0,65; 1,34] p=0,7140	-3,60% [-22,60%; 15,40%] p=0,7132	0,83 [0,49; 1,40] p=0,4774
normal	28/44 (63,6%)	2,86 [1,12; 18,56]	30/52 (57,7%)	3,75 [2,76; 10,88]	1,28 [0,56; 2,93] p=0,5550	1,10 [0,80; 1,52] p=0,5513	5,90% [-13,60%; 25,50%] p=0,5513	1,14 [0,67; 1,91] p=0,6327
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4081								
Hochrisiko	10/17 (58,8%)	1,87 [0,99; NA]	8/19 (42,1%)	4,73 [1,05; NA]	1,96 [0,52; 7,41] p=0,3234	1,40 [0,72; 2,70] p=0,3210	16,70% [-15,50%; 49,00%] p=0,3096	1,39 [0,54; 3,54] p=0,4952
Standardrisiko	83/138 (60,1%)	3,68 [1,94; 7,59]	83/147 (56,5%)	2,83 [1,94; 3,75]	1,16 [0,73; 1,86] p=0,5294	1,06 [0,88; 1,30] p=0,5285	3,70% [-7,80%; 15,10%] p=0,5283	0,93 [0,69; 1,27] p=0,6527
Völlegefühl im Bauch/Magen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,0086								
0	50/90 (55,6%)	4,89 [2,86; 42,32]	50/71 (70,4%)	2,79 [1,87; 3,75]	0,53 [0,27; 1,01] p=0,0543	0,79 [0,62; 1,00] p=0,0513	-14,90% [-29,60%; -0,10%] p=0,0485	0,57 [0,39; 0,86] p=0,0065
≥1	64/105 (61,0%)	2,86 [1,87; 7,46]	63/122 (51,6%)	3,29 [1,97; 4,73]	1,46 [0,86; 2,48] p=0,1597	1,18 [0,94; 1,49] p=0,1578	9,30% [-3,60%; 22,20%] p=0,1562	1,16 [0,82; 1,64] p=0,4085

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	96/195 (49,2%)	7,20 [3,06; 34,14]	92/193 (47,7%)	4,63 [2,89; 28,58]	1,06 [0,71; 1,58] p=0,7758	1,03 [0,84; 1,27] p=0,7730	1,50% [-8,50%; 11,40%] p=0,7732	0,99 [0,74; 1,32] p=0,9323
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4656								
männlich	50/108 (46,3%)	13,40 [2,89; NA]	60/117 (51,3%)	4,14 [2,83; 20,17]	0,82 [0,48; 1,38] p=0,4558	0,90 [0,69; 1,18] p=0,4564	-5,00% [-18,00%; 8,10%] p=0,4542	0,87 [0,60; 1,27] p=0,4645
weiblich	46/87 (52,9%)	4,14 [2,86; 34,14]	32/76 (42,1%)	4,73 [2,00; NA]	1,54 [0,83; 2,87] p=0,1711	1,26 [0,90; 1,75] p=0,1761	10,80% [-4,50%; 26,00%] p=0,1670	1,09 [0,70; 1,72] p=0,6974
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6589								
<65	56/108 (51,9%)	7,20 [2,86; 37,13]	44/97 (45,4%)	4,73 [2,89; NA]	1,30 [0,75; 2,25] p=0,3544	1,14 [0,86; 1,52] p=0,3562	6,50% [-7,20%; 20,20%] p=0,3521	1,00 [0,68; 1,49] p=0,9829
≥65	40/87 (46,0%)	4,73 [2,86; 60,06]	48/96 (50,0%)	4,04 [2,76; 41,86]	0,85 [0,48; 1,52] p=0,5875	0,92 [0,68; 1,25] p=0,5876	-4,00% [-18,50%; 10,50%] p=0,5861	0,88 [0,58; 1,34] p=0,5601
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,7705								
≤65 kg	26/62 (41,9%)	13,14 [4,63; NA]	34/74 (45,9%)	6,70 [1,97; NA]	0,85 [0,43; 1,68] p=0,6402	0,91 [0,62; 1,34] p=0,6404	-4,00% [-20,70%; 12,70%] p=0,6384	0,98 [0,60; 1,60] p=0,9286

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>65 kg bis 85 kg	41/96 (42,7%)	23,66 [5,49; NA]	27/74 (36,5%)	NA [4,76; NA]	1,30 [0,70; 2,42] p=0,4130	1,17 [0,80; 1,71] p=0,4161	6,20% [-8,60%; 21,00%] p=0,4091	0,83 [0,54; 1,26] p=0,3797
>85 kg	16/37 (43,2%)	22,31 [1,94; NA]	20/45 (44,4%)	20,20 [2,89; NA]	0,95 [0,40; 2,29] p=0,9137	0,97 [0,59; 1,59] p=0,9132	-1,20% [-22,80%; 20,40%] p=0,9131	1,07 [0,55; 2,06] p=0,8486
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8088								
I	37/72 (51,4%)	2,86 [1,94; 13,77]	34/70 (48,6%)	2,76 [1,08; 4,73]	1,12 [0,58; 2,16] p=0,7380	1,06 [0,76; 1,47] p=0,7373	2,80% [-13,60%; 19,30%] p=0,7370	0,92 [0,58; 1,47] p=0,7289
II	36/76 (47,4%)	4,14 [2,83; NA]	38/80 (47,5%)	6,74 [2,89; NA]	0,99 [0,53; 1,86] p=0,9869	1,00 [0,72; 1,39] p=0,9869	-0,10% [-15,80%; 15,50%] p=0,9869	1,09 [0,69; 1,72] p=0,7141
IIIa/IIIb	37/72 (51,4%)	2,86 [1,94; 13,77]	34/70 (48,6%)	2,76 [1,08; 4,73]	1,12 [0,58; 2,16] p=0,7380	1,06 [0,76; 1,47] p=0,7373	2,80% [-13,60%; 19,30%] p=0,7370	0,92 [0,58; 1,47] p=0,7289
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,6601								
Liste A	73/147 (49,7%)	7,20 [2,89; 27,57]	69/146 (47,3%)	4,73 [2,89; 20,20]	1,10 [0,70; 1,74] p=0,6816	1,05 [0,83; 1,33] p=0,6813	2,40% [-9,00%; 13,80%] p=0,6810	0,97 [0,70; 1,36] p=0,8809
Liste B	23/48 (47,9%)	4,14 [2,00; NA]	23/47 (48,9%)	4,04 [1,91; NA]	0,96 [0,43; 2,15] p=0,9212	0,98 [0,65; 1,48] p=0,9208	-1,00% [-21,10%; 19,10%] p=0,9208	0,88 [0,49; 1,58] p=0,6767
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7236								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
<60 ml/min	35/69 (50,7%)	3,32 [2,14; 27,57]	29/62 (46,8%)	2,83 [1,91; NA]	1,17 [0,59; 2,33] p=0,6528	1,08 [0,76; 1,54] p=0,6525	4,00% [-13,20%; 21,10%] p=0,6512	1,02 [0,63; 1,68] p=0,9264
≥60 ml/min	61/126 (48,4%)	7,82 [3,12; NA]	63/131 (48,1%)	4,73 [2,89; 41,23]	1,01 [0,62; 1,65] p=0,9590	1,01 [0,78; 1,30] p=0,9589	0,30% [-11,90%; 12,50%] p=0,9589	0,91 [0,64; 1,30] p=0,6142
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,4464								
ja	69/140 (49,3%)	3,75 [2,79; 22,31]	68/137 (49,6%)	2,92 [2,07; 15,51]	0,99 [0,62; 1,58] p=0,9537	0,99 [0,78; 1,26] p=0,9536	-0,30% [-12,10%; 11,40%] p=0,9536	0,89 [0,64; 1,25] p=0,5157
nein	27/55 (49,1%)	27,57 [3,71; NA]	24/56 (42,9%)	60,78 [3,52; NA]	1,29 [0,61; 2,72] p=0,5119	1,15 [0,76; 1,72] p=0,5109	6,20% [-12,30%; 24,70%] p=0,5092	1,13 [0,65; 1,96] p=0,6678
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=NA								
I	20/39 (51,3%)	4,01 [1,94; NA]	15/36 (41,7%)	4,73 [1,94; NA]	1,47 [0,59; 3,67] p=0,4075	1,23 [0,75; 2,02] p=0,4090	9,60% [-12,90%; 32,10%] p=0,4019	1,03 [0,53; 2,01] p=0,9368
II	24/56 (42,9%)	NA [3,75; NA]	29/60 (48,3%)	20,17 [2,83; 60,78]	0,80 [0,39; 1,67] p=0,5558	0,89 [0,59; 1,32] p=0,5556	-5,50% [-23,60%; 12,60%] p=0,5533	0,70 [0,41; 1,21] p=0,1995
III	9/19 (47,4%)	2,48 [0,99; NA]	10/18 (55,6%)	2,83 [1,91; NA]	0,72 [0,20; 2,63] p=0,6233	0,85 [0,46; 1,60] p=0,6192	-8,20% [-40,30%; 23,90%] p=0,6172	1,23 [0,50; 3,02] p=0,6565
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,1306								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
anomal	9/11 (81,8%)	1,89 [0,95; 27,57]	7/15 (46,7%)	20,17 [1,08; NA]	5,14 [0,82; 32,30] p=0,0743	1,75 [0,95; 3,22] p=0,0705	35,20% [1,10%; 69,20%] p=0,0428	1,59 [0,55; 4,58] p=0,3945
normal	87/184 (47,3%)	7,42 [3,32; 60,06]	85/178 (47,8%)	4,63 [2,89; 28,58]	0,98 [0,65; 1,48] p=0,9287	0,99 [0,80; 1,23] p=0,9286	-0,50% [-10,80%; 9,80%] p=0,9286	0,91 [0,67; 1,22] p=0,5148
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,7375								
ja	94/184 (51,1%)	4,73 [2,92; 34,14]	87/171 (50,9%)	4,63 [2,86; 28,58]	1,01 [0,67; 1,53] p=0,9685	1,00 [0,82; 1,23] p=0,9685	0,20% [-10,20%; 10,60%] p=0,9685	0,94 [0,70; 1,26] p=0,6671
nein	2/11 (18,2%)	12,26 [1,12; NA]	5/22 (22,7%)	2,89 [1,84; NA]	0,76 [0,12; 4,70] p=0,7668	0,80 [0,18; 3,48] p=0,7663	-4,50% [-33,30%; 24,20%] p=0,7566	1,07 [0,18; 6,30] p=0,9391
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,1741								
anomal	20/51 (39,2%)	60,06 [2,14; NA]	31/55 (56,4%)	3,12 [1,94; 20,17]	0,50 [0,23; 1,08] p=0,0789	0,70 [0,46; 1,05] p=0,0854	-17,10% [-35,90%; 1,60%] p=0,0730	0,58 [0,33; 1,02] p=0,0600
normal	21/44 (47,7%)	13,77 [2,86; NA]	22/52 (42,3%)	60,78 [2,83; NA]	1,25 [0,56; 2,79] p=0,5966	1,13 [0,72; 1,76] p=0,5939	5,40% [-14,50%; 25,40%] p=0,5945	1,05 [0,58; 1,92] p=0,8638
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6493								
Hochrisiko	10/17 (58,8%)	3,71 [1,91; NA]	8/19 (42,1%)	2,89 [1,45; NA]	1,96 [0,52; 7,41] p=0,3234	1,40 [0,72; 2,70] p=0,3210	16,70% [-15,50%; 49,00%] p=0,3096	1,21 [0,47; 3,06] p=0,6952

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Standardrisiko	68/138 (49,3%)	7,20 [2,92; 37,13]	70/147 (47,6%)	4,63 [2,86; 41,86]	1,07 [0,67; 1,70] p=0,7801	1,03 [0,81; 1,31] p=0,7797	1,70% [-10,00%; 13,30%] p=0,7797	0,94 [0,67; 1,32] p=0,7298
Schwellung der Beine oder Knöchel – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9322								
0	44/90 (48,9%)	22,31 [3,75; NA]	32/71 (45,1%)	28,58 [2,89; NA]	1,17 [0,63; 2,18] p=0,6310	1,08 [0,78; 1,51] p=0,6317	3,80% [-11,70%; 19,30%] p=0,6295	0,98 [0,62; 1,55] p=0,9443
≥1	52/105 (49,5%)	2,92 [2,04; 9,27]	60/122 (49,2%)	3,12 [2,76; 15,51]	1,01 [0,60; 1,71] p=0,9589	1,01 [0,77; 1,31] p=0,9588	0,30% [-12,70%; 13,40%] p=0,9588	0,99 [0,68; 1,43] p=0,9455

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verbesserung – Schwellenwert ≥10 Punkte

Anhang 4-I Tabelle 4-14: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	98/195 (50,3%)	7,82 [3,94; 17,18]	74/193 (38,3%)	32,36 [13,73; 50,59]	1,61 [1,08; 2,41] p=0,0195	1,31 [1,04; 1,64] p=0,0213	11,80% [1,90%; 21,60%] p=0,0192	1,34 [0,98; 1,83] p=0,0635
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5392								
männlich	54/108 (50,0%)	8,41 [3,32; 46,19]	49/117 (41,9%)	28,25 [10,15; NA]	1,39 [0,82; 2,35] p=0,2230	1,19 [0,90; 1,59] p=0,2227	8,10% [-4,90%; 21,10%] p=0,2207	1,23 [0,83; 1,81] p=0,2983
weiblich	44/87 (50,6%)	6,14 [2,89; 17,58]	25/76 (32,9%)	36,93 [14,85; NA]	2,09 [1,10; 3,95] p=0,0231	1,54 [1,05; 2,25] p=0,0275	17,70% [2,80%; 32,60%] p=0,0200	1,49 [0,91; 2,44] p=0,1093
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1929								
<65	56/108 (51,9%)	9,30 [3,81; 51,74]	40/97 (41,2%)	31,44 [7,42; 43,30]	1,53 [0,88; 2,67] p=0,1293	1,26 [0,93; 1,70] p=0,1334	10,60% [-3,00%; 24,20%] p=0,1259	1,09 [0,72; 1,64] p=0,6823

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
≥65	42/87 (48,3%)	6,11 [2,86; 16,69]	34/96 (35,4%)	35,19 [14,85; NA]	1,70 [0,94; 3,08] p=0,0787	1,36 [0,96; 1,93] p=0,0800	12,90% [-1,30%; 27,10%] p=0,0760	1,63 [1,03; 2,56] p=0,0348
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8223								
weiß	75/151 (49,7%)	11,04 [4,89; 46,19]	52/143 (36,4%)	36,93 [15,70; NA]	1,73 [1,08; 2,75] p=0,0216	1,37 [1,04; 1,79] p=0,0235	13,30% [2,10%; 24,50%] p=0,0200	1,33 [0,94; 1,90] p=0,1095
asiatisch	18/30 (60,0%)	4,67 [1,91; NA]	16/34 (47,1%)	13,73 [1,94; 51,81]	1,69 [0,63; 4,56] p=0,3043	1,27 [0,80; 2,02] p=0,3016	12,90% [-11,30%; 37,20%] p=0,2959	1,18 [0,60; 2,32] p=0,6276
andere	5/14 (35,7%)	2,83 [0,99; NA]	6/16 (37,5%)	NA [1,08; NA]	0,93 [0,21; 4,11] p=0,9207	0,95 [0,37; 2,45] p=0,9194	-1,80% [-36,30%; 32,70%] p=0,9193	1,84 [0,56; 6,11] p=0,3186
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0049								
≤65 kg	38/62 (61,3%)	2,86 [1,91; 5,98]	27/74 (36,5%)	35,19 [13,63; NA]	2,76 [1,37; 5,53] p=0,0041	1,68 [1,17; 2,41] p=0,0047	24,80% [8,50%; 41,20%] p=0,0029	1,95 [1,19; 3,20] p=0,0081
>65 kg bis 85 kg	41/96 (42,7%)	16,69 [6,11; NA]	34/74 (45,9%)	10,15 [4,21; 43,30]	0,88 [0,48; 1,61] p=0,6743	0,93 [0,66; 1,30] p=0,6724	-3,20% [-18,30%; 11,80%] p=0,6735	0,76 [0,48; 1,21] p=0,2481
>85 kg	19/37 (51,4%)	9,30 [1,91; 51,74]	13/45 (28,9%)	NA [15,70; NA]	2,60 [1,04; 6,47] p=0,0392	1,78 [1,02; 3,10] p=0,0424	22,50% [1,60%; 43,30%] p=0,0347	2,24 [1,10; 4,55] p=0,0257

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,3619								
Mayo-Stadium I	28/47 (59,6%)	4,96 [2,00; 29,67]	29/43 (67,4%)	2,92 [1,94; 4,63]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,28 [0,67; 2,46] p=0,4556
Mayo-Stadium II	35/76 (46,1%)	16,69 [5,65; NA]	33/80 (41,3%)	36,93 [7,42; NA]	1,22 [0,65; 2,29] p=0,5467	1,12 [0,78; 1,60] p=0,5456	4,80% [-10,80%; 20,40%] p=0,5451	1,04 [0,64; 1,67] p=0,8826
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	42/72 (58,3%)	2,86 [1,91; 6,24]	25/70 (35,7%)	15,70 [4,83; 40,64]	2,52 [1,28; 4,96] p=0,0071	1,63 [1,13; 2,37] p=0,0093	22,60% [6,60%; 38,60%] p=0,0056	1,76 [1,07; 2,89] p=0,0264
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0490								
Liste A	68/147 (46,3%)	13,11 [5,65; 50,00]	56/146 (38,4%)	31,44 [12,95; 50,59]	1,38 [0,87; 2,20] p=0,1718	1,21 [0,92; 1,58] p=0,1731	7,90% [-3,40%; 19,20%] p=0,1696	1,09 [0,77; 1,56] p=0,6171
Liste B	30/48 (62,5%)	2,79 [1,84; 8,41]	18/47 (38,3%)	32,36 [13,63; NA]	2,69 [1,17; 6,15] p=0,0190	1,63 [1,07; 2,49] p=0,0235	24,20% [4,70%; 43,70%] p=0,0151	2,14 [1,19; 3,85] p=0,0115
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3344								
<60 ml/min	38/69 (55,1%)	3,32 [1,91; 9,36]	25/62 (40,3%)	31,44 [3,06; NA]	1,81 [0,91; 3,63] p=0,0928	1,37 [0,94; 1,98] p=0,0989	14,70% [-2,20%; 31,70%] p=0,0878	1,59 [0,96; 2,63] p=0,0741
≥60 ml/min	60/126 (47,6%)	16,62 [5,91; NA]	49/131 (37,4%)	36,93 [13,63; NA]	1,52 [0,93; 2,50] p=0,0983	1,27 [0,95; 1,70] p=0,0997	10,20% [-1,80%; 22,20%] p=0,0961	1,18 [0,81; 1,73] p=0,3885

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,6801								
ja	75/140 (53,6%)	5,65 [2,89; 11,11]	53/137 (38,7%)	26,81 [12,95; 40,64]	1,83 [1,13; 2,95] p=0,0131	1,39 [1,07; 1,80] p=0,0146	14,90% [3,30%; 26,50%] p=0,0120	1,34 [0,94; 1,91] p=0,1045
nein	23/55 (41,8%)	NA [4,89; NA]	21/56 (37,5%)	51,81 [16,79; NA]	1,20 [0,56; 2,56] p=0,6434	1,11 [0,70; 1,77] p=0,6423	4,30% [-13,90%; 22,50%] p=0,6416	1,17 [0,65; 2,12] p=0,5997
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8968								
I	16/39 (41,0%)	51,74 [3,81; NA]	12/36 (33,3%)	43,30 [16,79; 51,81]	1,39 [0,54; 3,57] p=0,4943	1,23 [0,68; 2,23] p=0,4946	7,70% [-14,10%; 29,50%] p=0,4893	0,99 [0,46; 2,13] p=0,9849
II	32/56 (57,1%)	6,14 [2,89; 17,61]	25/60 (41,7%)	26,81 [9,23; NA]	1,87 [0,89; 3,90] p=0,0971	1,37 [0,94; 2,00] p=0,0993	15,50% [-2,50%; 33,50%] p=0,0918	1,33 [0,79; 2,24] p=0,2875
III	11/19 (57,9%)	3,30 [1,87; 16,69]	10/18 (55,6%)	32,36 [0,99; NA]	1,10 [0,30; 4,04] p=0,8874	1,04 [0,59; 1,83] p=0,8860	2,30% [-29,60%; 34,30%] p=0,8858	1,41 [0,59; 3,36] p=0,4359
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,9538								
anomal	8/11 (72,7%)	2,35 [0,95; 6,24]	9/15 (60,0%)	4,83 [1,02; 31,44]	1,78 [0,33; 9,55] p=0,5087	1,21 [0,70; 2,10] p=0,4924	12,70% [-23,40%; 48,90%] p=0,4902	1,30 [0,50; 3,37] p=0,5953
normal	90/184 (48,9%)	9,36 [4,89; 17,61]	65/178 (36,5%)	36,93 [14,85; NA]	1,66 [1,09; 2,53] p=0,0173	1,34 [1,05; 1,71] p=0,0187	12,40% [2,30%; 22,50%] p=0,0162	1,34 [0,97; 1,85] p=0,0711

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9788								
ja	98/184 (53,3%)	6,24 [3,84; 16,69]	70/171 (40,9%)	32,36 [13,73; 50,59]	1,64 [1,08; 2,50] p=0,0203	1,30 [1,04; 1,63] p=0,0220	12,30% [2,00%; 22,60%] p=0,0191	1,33 [0,98; 1,81] p=0,0695
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/22 (18,2%)	NA [1,94; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-18,20% [-34,30%; -2,10%] p=0,0270	NA [NA; NA] p=0,9961
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,1327								
anomal	27/51 (52,9%)	9,96 [1,97; 51,74]	17/55 (30,9%)	43,30 [31,44; NA]	2,52 [1,14; 5,56] p=0,0221	1,71 [1,07; 2,75] p=0,0255	22,00% [3,70%; 40,40%] p=0,0186	1,64 [0,89; 3,02] p=0,1108
normal	20/44 (45,5%)	9,36 [2,40; NA]	24/52 (46,2%)	11,79 [3,06; NA]	0,97 [0,43; 2,18] p=0,9457	0,98 [0,64; 1,52] p=0,9454	-0,70% [-20,70%; 19,30%] p=0,9454	0,92 [0,51; 1,67] p=0,7755
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9286								
Hochrisiko	9/17 (52,9%)	10,48 [1,84; NA]	6/19 (31,6%)	28,25 [2,83; NA]	2,44 [0,63; 9,47] p=0,2006	1,68 [0,75; 3,73] p=0,2052	21,40% [-10,30%; 53,00%] p=0,1854	1,40 [0,50; 3,95] p=0,5254
Standardrisiko	70/138 (50,7%)	6,24 [3,32; 17,58]	59/147 (40,1%)	35,19 [13,47; 50,59]	1,53 [0,96; 2,46] p=0,0732	1,26 [0,98; 1,63] p=0,0741	10,60% [-0,90%; 22,10%] p=0,0713	1,25 [0,89; 1,77] p=0,2044

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2178								
0	41/90 (45,6%)	16,69 [4,89; NA]	29/71 (40,8%)	36,93 [11,79; NA]	1,21 [0,65; 2,27] p=0,5507	1,11 [0,78; 1,60] p=0,5520	4,70% [-10,70%; 20,10%] p=0,5483	1,08 [0,67; 1,74] p=0,7487
≥1	57/105 (54,3%)	5,91 [2,40; 11,11]	45/122 (36,9%)	28,25 [13,47; 50,59]	2,03 [1,19; 3,46] p=0,0087	1,47 [1,10; 1,97] p=0,0092	17,40% [4,60%; 30,20%] p=0,0078	1,57 [1,06; 2,32] p=0,0240
Rollenfunktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
Rollenfunktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	96/195 (49,2%)	9,72 [3,98; 31,51]	79/193 (40,9%)	24,90 [5,52; NA]	1,40 [0,94; 2,10] p=0,1037	1,20 [0,96; 1,50] p=0,1040	8,20% [-1,60%; 18,00%] p=0,1006	1,08 [0,80; 1,46] p=0,6159
Rollenfunktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1058								
männlich	47/108 (43,5%)	20,34 [9,27; NA]	51/117 (43,6%)	24,51 [3,09; NA]	1,00 [0,59; 1,69] p=0,9914	1,00 [0,74; 1,34] p=0,9914	-0,10% [-13,00%; 12,90%] p=0,9914	0,88 [0,59; 1,31] p=0,5225
weiblich	49/87 (56,3%)	3,98 [2,14; 13,44]	28/76 (36,8%)	31,54 [3,81; NA]	2,21 [1,18; 4,15] p=0,0132	1,53 [1,08; 2,16] p=0,0167	19,50% [4,40%; 34,50%] p=0,0111	1,45 [0,91; 2,31] p=0,1156
Rollenfunktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0529								
<65	53/108 (49,1%)	13,93 [3,78; NA]	44/97 (45,4%)	5,52 [2,40; NA]	1,16 [0,67; 2,01] p=0,5959	1,08 [0,81; 1,45] p=0,5960	3,70% [-10,00%; 17,40%] p=0,5946	0,86 [0,57; 1,28] p=0,4483

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
≥65	43/87 (49,4%)	7,42 [3,32; 20,34]	35/96 (36,5%)	31,54 [16,30; NA]	1,70 [0,94; 3,08] p=0,0773	1,36 [0,97; 1,90] p=0,0785	13,00% [-1,30%; 27,20%] p=0,0745	1,50 [0,96; 2,35] p=0,0747
Rollenfunktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=NA								
>65 kg bis 85 kg	62/96 (64,6%)	1,94 [1,05; 4,89]	45/74 (60,8%)	3,75 [1,91; 4,14]	1,18 [0,63; 2,20] p=0,6146	1,06 [0,84; 1,34] p=0,6162	3,80% [-10,90%; 18,40%] p=0,6143	1,02 [0,69; 1,50] p=0,9157
≤65 kg	36/62 (58,1%)	3,65 [1,94; 13,44]	33/74 (44,6%)	3,78 [2,07; NA]	1,72 [0,87; 3,40] p=0,1190	1,30 [0,94; 1,81] p=0,1175	13,50% [-3,20%; 30,20%] p=0,1141	1,20 [0,75; 1,93] p=0,4447
>85 kg	22/37 (59,5%)	2,04 [1,28; 6,50]	33/45 (73,3%)	1,97 [1,45; 3,52]	0,53 [0,21; 1,35] p=0,1861	0,81 [0,59; 1,12] p=0,1977	-13,90% [-34,30%; 6,60%] p=0,1831	0,74 [0,43; 1,28] p=0,2825
Rollenfunktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,3167								
I	20/47 (42,6%)	60,16 [2,14; NA]	20/43 (46,5%)	31,54 [3,71; NA]	0,85 [0,37; 1,96] p=0,7074	0,92 [0,58; 1,45] p=0,7057	-4,00% [-24,50%; 16,60%] p=0,7057	0,86 [0,46; 1,61] p=0,6384
II	34/76 (44,7%)	13,44 [3,84; NA]	34/80 (42,5%)	24,90 [2,89; NA]	1,09 [0,58; 2,06] p=0,7789	1,05 [0,74; 1,50] p=0,7782	2,20% [-13,30%; 17,80%] p=0,7782	0,97 [0,60; 1,56] p=0,8998
IIIa/IIIb	42/72 (58,3%)	4,67 [2,04; 11,11]	25/70 (35,7%)	23,16 [2,10; NA]	2,52 [1,28; 4,96] p=0,0071	1,63 [1,13; 2,37] p=0,0093	22,60% [6,60%; 38,60%] p=0,0056	1,42 [0,86; 2,34] p=0,1682

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Rollenfunktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,1924								
Liste A	69/147 (46,9%)	13,14 [4,73; 59,93]	61/146 (41,8%)	23,16 [3,75; 33,35]	1,23 [0,78; 1,96] p=0,3751	1,12 [0,87; 1,45] p=0,3752	5,20% [-6,20%; 16,50%] p=0,3736	0,98 [0,69; 1,38] p=0,8973
Liste B	27/48 (56,3%)	4,70 [2,79; 44,48]	18/47 (38,3%)	49,74 [1,91; NA]	2,07 [0,91; 4,70] p=0,0814	1,47 [0,95; 2,28] p=0,0871	18,00% [-1,80%; 37,70%] p=0,0748	1,55 [0,85; 2,82] p=0,1488
Rollenfunktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8164								
<60 ml/min	33/69 (47,8%)	3,98 [2,83; 59,93]	25/62 (40,3%)	31,54 [2,79; NA]	1,36 [0,68; 2,71] p=0,3898	1,19 [0,80; 1,75] p=0,3916	7,50% [-9,50%; 24,50%] p=0,3862	1,13 [0,67; 1,91] p=0,6400
≥60 ml/min	63/126 (50,0%)	13,14 [4,73; 51,74]	54/131 (41,2%)	24,51 [5,52; NA]	1,43 [0,87; 2,33] p=0,1585	1,21 [0,93; 1,59] p=0,1593	8,80% [-3,40%; 20,90%] p=0,1562	1,07 [0,75; 1,54] p=0,7046
Rollenfunktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=NA								
ja	75/140 (53,6%)	7,42 [3,32; 13,44]	51/137 (37,2%)	24,90 [5,52; NA]	1,95 [1,20; 3,14] p=0,0064	1,44 [1,10; 1,88] p=0,0074	16,30% [4,80%; 27,90%] p=0,0056	1,33 [0,93; 1,90] p=0,1186
nein	21/55 (38,2%)	60,16 [3,98; NA]	28/56 (50,0%)	16,30 [2,89; NA]	0,62 [0,29; 1,31] p=0,2120	0,76 [0,50; 1,17] p=0,2150	-11,80% [-30,20%; 6,50%] p=0,2066	0,70 [0,40; 1,24] p=0,2224

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Rollenfunktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9702								
I	15/39 (38,5%)	51,74 [9,17; NA]	11/36 (30,6%)	NA [5,52; NA]	1,42 [0,55; 3,71] p=0,4753	1,26 [0,67; 2,37] p=0,4758	7,90% [-13,50%; 29,30%] p=0,4698	0,93 [0,43; 2,04] p=0,8619
II	30/56 (53,6%)	7,46 [3,65; NA]	26/60 (43,3%)	31,57 [2,40; NA]	1,51 [0,72; 3,14] p=0,2722	1,24 [0,85; 1,80] p=0,2719	10,20% [-7,90%; 28,30%] p=0,2677	1,07 [0,63; 1,81] p=0,8040
III	9/19 (47,4%)	11,11 [1,91; NA]	10/18 (55,6%)	31,54 [1,91; NA]	0,72 [0,20; 2,63] p=0,6233	0,85 [0,46; 1,60] p=0,6192	-8,20% [-40,30%; 23,90%] p=0,6172	1,16 [0,47; 2,88] p=0,7445
Rollenfunktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,7750								
anomal	8/11 (72,7%)	1,92 [0,95; 20,30]	10/15 (66,7%)	1,15 [1,02; 2,07]	1,33 [0,24; 7,35] p=0,7457	1,09 [0,66; 1,81] p=0,7375	6,10% [-29,50%; 41,60%] p=0,7381	1,01 [0,40; 2,59] p=0,9750
normal	88/184 (47,8%)	11,01 [4,70; 51,74]	69/178 (38,8%)	31,54 [13,47; NA]	1,45 [0,95; 2,20] p=0,0824	1,23 [0,97; 1,57] p=0,0842	9,10% [-1,10%; 19,20%] p=0,0806	1,14 [0,83; 1,56] p=0,4285
Rollenfunktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9782								
ja	96/184 (52,2%)	9,27 [3,94; 20,34]	74/171 (43,3%)	24,90 [3,81; NA]	1,43 [0,94; 2,17] p=0,0940	1,21 [0,97; 1,50] p=0,0963	8,90% [-1,50%; 19,30%] p=0,0921	1,12 [0,83; 1,52] p=0,4575
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	5/22 (22,7%)	24,51 [1,45; 24,51]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-22,70% [-40,20%; -5,20%] p=0,0110	NA [NA; NA] p=0,9970

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Rollenfunktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,1236								
anomal	25/51 (49,0%)	13,14 [2,07; NA]	19/55 (34,5%)	33,35 [5,58; NA]	1,82 [0,83; 3,98] p=0,1326	1,42 [0,90; 2,25] p=0,1351	14,50% [-4,10%; 33,10%] p=0,1273	1,45 [0,80; 2,64] p=0,2208
normal	19/44 (43,2%)	44,48 [2,14; NA]	25/52 (48,1%)	11,30 [1,02; NA]	0,82 [0,37; 1,84] p=0,6333	0,90 [0,58; 1,40] p=0,6333	-4,90% [-24,90%; 15,10%] p=0,6308	0,79 [0,43; 1,44] p=0,4465
Rollenfunktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5904								
Hochrisiko	9/17 (52,9%)	9,17 [1,02; NA]	6/19 (31,6%)	31,57 [1,08; NA]	2,44 [0,63; 9,47] p=0,2006	1,68 [0,75; 3,73] p=0,2052	21,40% [-10,30%; 53,00%] p=0,1854	1,52 [0,54; 4,27] p=0,4305
Standardrisiko	65/138 (47,1%)	13,63 [3,94; 59,93]	61/147 (41,5%)	24,51 [3,81; NA]	1,25 [0,79; 2,00] p=0,3419	1,14 [0,87; 1,47] p=0,3413	5,60% [-5,90%; 17,10%] p=0,3404	1,03 [0,72; 1,46] p=0,8716
Rollenfunktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1191								
0	35/90 (38,9%)	NA [9,20; NA]	27/71 (38,0%)	NA [3,81; NA]	1,04 [0,55; 1,97] p=0,9115	1,02 [0,69; 1,52] p=0,9113	0,90% [-14,30%; 16,00%] p=0,9112	0,89 [0,54; 1,48] p=0,6551
≥1	61/105 (58,1%)	3,98 [2,79; 9,72]	52/122 (42,6%)	16,92 [2,92; 49,74]	1,87 [1,10; 3,17] p=0,0204	1,36 [1,05; 1,77] p=0,0206	15,50% [2,60%; 28,40%] p=0,0186	1,42 [0,98; 2,05] p=0,0664

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Emotionale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
Emotionale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	106/195 (54,4%)	3,78 [2,89; 7,39]	90/193 (46,6%)	7,46 [3,75; 22,44]	1,35 [0,91; 2,00] p=0,1398	1,16 [0,95; 1,42] p=0,1425	7,50% [-2,50%; 17,50%] p=0,1401	1,08 [0,81; 1,45] p=0,5791
Emotionale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0982								
männlich	49/108 (45,4%)	7,42 [3,65; NA]	56/117 (47,9%)	11,30 [3,81; 48,82]	0,91 [0,54; 1,53] p=0,7087	0,95 [0,72; 1,25] p=0,7084	-2,50% [-15,50%; 10,50%] p=0,7079	0,90 [0,61; 1,32] p=0,5936
weiblich	57/87 (65,5%)	2,89 [2,20; 3,81]	34/76 (44,7%)	6,34 [2,30; NA]	2,35 [1,25; 4,42] p=0,0079	1,47 [1,09; 1,96] p=0,0106	20,80% [5,80%; 35,80%] p=0,0066	1,45 [0,95; 2,22] p=0,0871
Emotionale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6533								
<65	63/108 (58,3%)	3,71 [2,83; 9,20]	45/97 (46,4%)	4,34 [1,87; NA]	1,62 [0,93; 2,81] p=0,0881	1,26 [0,96; 1,64] p=0,0924	11,90% [-1,70%; 25,50%] p=0,0852	1,06 [0,72; 1,55] p=0,7682
≥65	43/87 (49,4%)	4,70 [2,83; 11,11]	45/96 (46,9%)	11,56 [4,60; 48,82]	1,11 [0,62; 1,98] p=0,7309	1,05 [0,78; 1,43] p=0,7300	2,60% [-11,90%; 17,00%] p=0,7302	1,18 [0,78; 1,80] p=0,4359
Emotionale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3384								
weiß	86/151 (57,0%)	3,75 [2,89; 5,98]	68/143 (47,6%)	10,88 [3,81; 22,44]	1,46 [0,92; 2,31] p=0,1073	1,20 [0,96; 1,49] p=0,1097	9,40% [-2,00%; 20,80%] p=0,1052	1,19 [0,87; 1,64] p=0,2762

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
asiatisch	13/30 (43,3%)	NA [1,91; NA]	15/34 (44,1%)	7,46 [1,02; NA]	0,97 [0,36; 2,61] p=0,9501	0,98 [0,56; 1,72] p=0,9497	-0,80% [-25,10%; 23,60%] p=0,9497	0,78 [0,37; 1,64] p=0,5041
andere	7/14 (50,0%)	3,81 [0,99; 21,45]	7/16 (43,8%)	4,70 [1,02; NA]	1,29 [0,30; 5,43] p=0,7364	1,14 [0,53; 2,45] p=0,7318	6,30% [-29,50%; 42,00%] p=0,7317	1,77 [0,62; 5,07] p=0,2901
Emotionale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=NA								
≤65 kg	33/62 (53,2%)	3,78 [2,79; 19,35]	36/74 (48,6%)	4,70 [1,94; 21,09]	1,20 [0,61; 2,36] p=0,5963	1,09 [0,79; 1,52] p=0,5939	4,60% [-12,30%; 21,40%] p=0,5944	0,99 [0,62; 1,59] p=0,9718
>65 kg bis 85 kg	52/96 (54,2%)	3,81 [2,92; 11,11]	31/74 (41,9%)	22,27 [3,71; NA]	1,64 [0,89; 3,02] p=0,1135	1,29 [0,93; 1,79] p=0,1216	12,30% [-2,70%; 27,30%] p=0,1093	1,23 [0,79; 1,92] p=0,3623
>85 kg	21/37 (56,8%)	2,83 [1,38; 29,08]	23/45 (51,1%)	18,50 [1,94; NA]	1,25 [0,52; 3,01] p=0,6121	1,11 [0,74; 1,66] p=0,6085	5,60% [-16,00%; 27,30%] p=0,6090	1,32 [0,73; 2,38] p=0,3621
Emotionale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=NA								
Liste A	76/147 (51,7%)	5,58 [2,92; 11,11]	69/146 (47,3%)	4,70 [2,30; 22,44]	1,20 [0,76; 1,89] p=0,4480	1,09 [0,87; 1,38] p=0,4478	4,40% [-7,00%; 15,90%] p=0,4467	0,97 [0,70; 1,35] p=0,8617
Liste B	30/48 (62,5%)	2,91 [1,08; 5,98]	21/47 (44,7%)	22,27 [7,46; NA]	2,06 [0,91; 4,68] p=0,0832	1,40 [0,95; 2,06] p=0,0886	17,80% [-1,90%; 37,60%] p=0,0768	1,71 [0,98; 3,00] p=0,0599

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Emotionale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8643								
<60 ml/min	38/69 (55,1%)	3,32 [2,14; 6,54]	30/62 (48,4%)	3,75 [2,14; 49,74]	1,31 [0,66; 2,60] p=0,4462	1,14 [0,81; 1,59] p=0,4475	6,70% [-10,40%; 23,80%] p=0,4436	1,16 [0,71; 1,87] p=0,5572
≥60 ml/min	68/126 (54,0%)	3,81 [2,89; 18,79]	60/131 (45,8%)	18,50 [3,94; 48,82]	1,39 [0,85; 2,27] p=0,1914	1,18 [0,92; 1,51] p=0,1918	8,20% [-4,00%; 20,40%] p=0,1891	1,11 [0,78; 1,57] p=0,5648
Emotionale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,8534								
ja	77/140 (55,0%)	3,75 [2,83; 5,98]	61/137 (44,5%)	6,28 [2,76; 22,44]	1,52 [0,95; 2,44] p=0,0818	1,24 [0,97; 1,57] p=0,0839	10,50% [-1,20%; 22,20%] p=0,0796	1,16 [0,83; 1,62] p=0,3913
nein	29/55 (52,7%)	9,20 [2,79; NA]	29/56 (51,8%)	11,56 [3,71; 49,74]	1,04 [0,49; 2,19] p=0,9213	1,02 [0,71; 1,45] p=0,9209	0,90% [-17,60%; 19,50%] p=0,9209	1,05 [0,63; 1,76] p=0,8459
Emotionale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9300								
I	23/39 (59,0%)	8,51 [1,84; 21,45]	16/36 (44,4%)	11,56 [4,34; NA]	1,80 [0,72; 4,49] p=0,2113	1,33 [0,85; 2,08] p=0,2173	14,50% [-7,90%; 36,90%] p=0,2036	1,23 [0,65; 2,34] p=0,5301
II	33/56 (58,9%)	3,75 [2,89; 9,72]	26/60 (43,3%)	22,27 [2,86; NA]	1,88 [0,90; 3,92] p=0,0946	1,36 [0,95; 1,95] p=0,0967	15,60% [-2,40%; 33,60%] p=0,0891	1,33 [0,80; 2,23] p=0,2726
III	10/19 (52,6%)	3,40 [1,05; NA]	10/18 (55,6%)	2,14 [1,02; NA]	0,89 [0,24; 3,24] p=0,8603	0,95 [0,52; 1,72] p=0,8584	-2,90% [-35,00%; 29,20%] p=0,8583	1,03 [0,43; 2,49] p=0,9396

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Emotionale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,9215								
anomal	6/11 (54,5%)	16,97 [0,95; NA]	6/15 (40,0%)	NA [1,02; NA]	1,80 [0,37; 8,68] p=0,4711	1,36 [0,60; 3,10] p=0,4594	14,50% [-23,90%; 53,00%] p=0,4587	1,13 [0,36; 3,54] p=0,8403
normal	100/184 (54,3%)	3,75 [2,89; 7,33]	84/178 (47,2%)	7,46 [3,75; 22,27]	1,33 [0,88; 2,01] p=0,1739	1,15 [0,94; 1,41] p=0,1753	7,20% [-3,10%; 17,40%] p=0,1722	1,13 [0,85; 1,51] p=0,4036
Emotionale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,5231								
ja	105/184 (57,1%)	3,75 [2,89; 6,54]	85/171 (49,7%)	7,46 [3,75; 22,44]	1,34 [0,89; 2,04] p=0,1655	1,15 [0,94; 1,40] p=0,1676	7,40% [-3,00%; 17,70%] p=0,1639	1,13 [0,85; 1,51] p=0,3905
nein	1/11 (9,1%)	NA [7,39; NA]	5/22 (22,7%)	4,73 [1,02; NA]	0,34 [0,04; 3,34] p=0,3458	0,40 [0,05; 3,02] p=0,3743	-13,60% [-38,00%; 10,80%] p=0,2733	0,49 [0,05; 4,46] p=0,5254
Emotionale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,3692								
anomal	26/51 (51,0%)	3,71 [2,83; NA]	20/55 (36,4%)	NA [4,34; NA]	1,82 [0,84; 3,96] p=0,1311	1,40 [0,90; 2,18] p=0,1334	14,60% [-4,10%; 33,30%] p=0,1256	1,46 [0,81; 2,62] p=0,2042
normal	22/44 (50,0%)	3,81 [1,84; NA]	25/52 (48,1%)	4,73 [1,87; NA]	1,08 [0,48; 2,41] p=0,8518	1,04 [0,69; 1,56] p=0,8508	1,90% [-18,10%; 22,00%] p=0,8510	0,99 [0,56; 1,76] p=0,9716

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Emotionale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9253								
Hochrisiko	7/17 (41,2%)	NA [1,05; NA]	7/19 (36,8%)	48,82 [3,75; NA]	1,20 [0,31; 4,59] p=0,7929	1,12 [0,49; 2,53] p=0,7899	4,30% [-27,60%; 36,20%] p=0,7900	0,97 [0,34; 2,79] p=0,9563
Standardrisiko	75/138 (54,3%)	3,78 [2,83; 8,51]	71/147 (48,3%)	4,70 [2,83; 22,27]	1,27 [0,80; 2,03] p=0,3082	1,13 [0,90; 1,41] p=0,3075	6,00% [-5,50%; 17,60%] p=0,3064	1,08 [0,78; 1,49] p=0,6581
Emotionale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,2114								
0	51/90 (56,7%)	3,75 [2,83; 19,35]	29/71 (40,8%)	18,50 [3,81; NA]	1,89 [1,01; 3,56] p=0,0469	1,39 [0,99; 1,94] p=0,0541	15,80% [0,50%; 31,20%] p=0,0433	1,45 [0,92; 2,29] p=0,1113
≥1	55/105 (52,4%)	3,81 [2,83; 7,42]	61/122 (50,0%)	4,73 [1,91; 22,27]	1,10 [0,65; 1,85] p=0,7211	1,05 [0,81; 1,35] p=0,7201	2,40% [-10,70%; 15,40%] p=0,7204	0,98 [0,68; 1,41] p=0,8947
Physische Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
Physische Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	104/195 (53,3%)	11,04 [5,65; 17,58]	73/193 (37,8%)	28,55 [15,51; NA]	1,91 [1,26; 2,88] p=0,0022	1,41 [1,13; 1,75] p=0,0024	15,40% [5,80%; 25,10%] p=0,0018	1,32 [0,98; 1,79] p=0,0701
Physische Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9896								
männlich	56/108 (51,9%)	12,98 [5,55; 19,58]	46/117 (39,3%)	33,22 [9,27; NA]	1,66 [0,98; 2,82] p=0,0597	1,32 [0,99; 1,76] p=0,0608	12,50% [-0,40%; 25,50%] p=0,0574	1,33 [0,90; 1,97] p=0,1522

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
weiblich	48/87 (55,2%)	7,39 [4,67; 24,21]	27/76 (35,5%)	20,73 [5,52; NA]	2,23 [1,19; 4,20] p=0,0123	1,55 [1,09; 2,22] p=0,0157	19,60% [4,60%; 34,60%] p=0,0103	1,36 [0,85; 2,18] p=0,2033
Physische Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0606								
<65	58/108 (53,7%)	12,85 [4,80; 36,86]	41/97 (42,3%)	20,30 [4,70; NA]	1,58 [0,91; 2,75] p=0,1027	1,27 [0,95; 1,70] p=0,1069	11,40% [-2,20%; 25,00%] p=0,0994	1,04 [0,70; 1,56] p=0,8297
≥65	46/87 (52,9%)	9,66 [3,94; 15,24]	32/96 (33,3%)	49,74 [16,30; NA]	2,24 [1,23; 4,08] p=0,0078	1,59 [1,12; 2,24] p=0,0089	19,50% [5,40%; 33,60%] p=0,0066	1,86 [1,18; 2,92] p=0,0071
Physische Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4852								
weiß	84/151 (55,6%)	7,42 [4,70; 15,34]	53/143 (37,1%)	28,55 [14,62; NA]	2,13 [1,33; 3,40] p=0,0015	1,50 [1,16; 1,94] p=0,0019	18,60% [7,40%; 29,80%] p=0,0012	1,48 [1,05; 2,08] p=0,0267
asiatisch	14/30 (46,7%)	40,44 [12,85; NA]	12/34 (35,3%)	33,22 [2,83; NA]	1,60 [0,59; 4,38] p=0,3591	1,32 [0,73; 2,40] p=0,3572	11,40% [-12,60%; 35,40%] p=0,3533	0,87 [0,40; 1,90] p=0,7292
andere	84/151 (55,6%)	7,42 [4,70; 15,34]	53/143 (37,1%)	28,55 [14,62; NA]	2,13 [1,33; 3,40] p=0,0015	1,50 [1,16; 1,94] p=0,0019	18,60% [7,40%; 29,80%] p=0,0012	1,48 [1,05; 2,08] p=0,0267
Physische Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9271								
≤65 kg	33/62 (53,2%)	9,96 [3,94; 22,14]	26/74 (35,1%)	20,73 [4,67; NA]	2,10 [1,05; 4,19] p=0,0347	1,51 [1,03; 2,23] p=0,0357	18,10% [1,60%; 34,60%] p=0,0317	1,40 [0,84; 2,35] p=0,1992

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>65 kg bis 85 kg	57/96 (59,4%)	4,27 [1,91; 9,33]	40/74 (54,1%)	3,84 [1,94; 9,40]	2,18 [1,17; 4,07] p=0,0138	1,54 [1,07; 2,21] p=0,0185	19,00% [4,30%; 33,80%] p=0,0115	1,41 [0,88; 2,26] p=0,1526
>85 kg	19/37 (51,4%)	40,84 [2,83; NA]	25/45 (55,6%)	5,75 [3,75; 23,95]	0,84 [0,35; 2,02] p=0,7057	0,92 [0,61; 1,39] p=0,7056	-4,20% [-25,90%; 17,50%] p=0,7039	1,20 [0,65; 2,24] p=0,5595
Physische Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=NA								
I	20/47 (42,6%)	NA [7,62; NA]	16/43 (37,2%)	NA [4,70; NA]	1,25 [0,54; 2,92] p=0,6072	1,14 [0,69; 1,91] p=0,6067	5,30% [-14,90%; 25,60%] p=0,6043	1,09 [0,57; 2,12] p=0,7878
IIIa/IIIb	38/72 (52,8%)	7,42 [4,67; 15,24]	22/70 (31,4%)	23,16 [5,58; NA]	2,44 [1,23; 4,84] p=0,0103	1,68 [1,11; 2,53] p=0,0130	21,30% [5,50%; 37,20%] p=0,0083	1,52 [0,90; 2,58] p=0,1198
II	46/76 (60,5%)	6,90 [3,71; 13,01]	35/80 (43,8%)	20,30 [4,96; NA]	1,97 [1,04; 3,73] p=0,0367	1,38 [1,02; 1,88] p=0,0387	16,80% [1,30%; 32,20%] p=0,0334	1,39 [0,89; 2,15] p=0,1465
Physische Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,4212								
Liste A	75/147 (51,0%)	12,98 [7,39; 22,14]	49/146 (33,6%)	33,22 [17,18; NA]	2,06 [1,29; 3,31] p=0,0025	1,52 [1,15; 2,01] p=0,0031	17,50% [6,30%; 28,60%] p=0,0021	1,44 [1,00; 2,07] p=0,0472
Liste B	29/48 (60,4%)	5,58 [3,71; 13,01]	24/47 (51,1%)	12,91 [1,91; NA]	1,46 [0,65; 3,30] p=0,3613	1,18 [0,82; 1,70] p=0,3620	9,40% [-10,50%; 29,20%] p=0,3567	1,14 [0,66; 1,95] p=0,6429

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Physische Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4095								
<60 ml/min	34/69 (49,3%)	10,48 [3,94; 27,63]	19/62 (30,6%)	49,74 [9,27; NA]	2,20 [1,07; 4,50] p=0,0307	1,61 [1,03; 2,51] p=0,0362	18,60% [2,20%; 35,10%] p=0,0265	1,61 [0,92; 2,83] p=0,0948
≥60 ml/min	70/126 (55,6%)	11,04 [5,58; 17,71]	54/131 (41,2%)	23,16 [8,38; NA]	1,78 [1,09; 2,92] p=0,0218	1,35 [1,04; 1,74] p=0,0230	14,30% [2,20%; 26,40%] p=0,0202	1,24 [0,87; 1,77] p=0,2376
Physische Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,7072								
ja	79/140 (56,4%)	8,12 [4,76; 14,62]	51/137 (37,2%)	20,73 [8,38; NA]	2,18 [1,35; 3,53] p=0,0014	1,52 [1,17; 1,97] p=0,0018	19,20% [7,70%; 30,70%] p=0,0011	1,35 [0,95; 1,92] p=0,0944
nein	25/55 (45,5%)	17,58 [3,75; NA]	22/56 (39,3%)	49,74 [12,91; NA]	1,29 [0,61; 2,74] p=0,5127	1,16 [0,75; 1,79] p=0,5117	6,20% [-12,20%; 24,50%] p=0,5100	1,21 [0,68; 2,15] p=0,5105
Physische Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7615								
I	19/39 (48,7%)	24,21 [5,58; NA]	13/36 (36,1%)	NA [4,01; NA]	1,68 [0,67; 4,24] p=0,2733	1,35 [0,79; 2,32] p=0,2778	12,60% [-9,60%; 34,80%] p=0,2654	1,02 [0,50; 2,08] p=0,9523
II	32/56 (57,1%)	9,96 [3,94; 28,58]	22/60 (36,7%)	NA [16,30; NA]	2,30 [1,09; 4,85] p=0,0278	1,56 [1,04; 2,33] p=0,0307	20,50% [2,70%; 38,30%] p=0,0241	1,45 [0,84; 2,50] p=0,1785
III	8/19 (42,1%)	12,95 [1,91; NA]	8/18 (44,4%)	33,22 [2,83; 49,74]	0,91 [0,25; 3,34] p=0,8874	0,95 [0,45; 1,98] p=0,8858	-2,30% [-34,30%; 29,60%] p=0,8858	1,17 [0,43; 3,15] p=0,7568

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Physische Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,0929								
anomal	6/11 (54,5%)	7,39 [0,95; NA]	9/15 (60,0%)	2,76 [1,05; NA]	0,80 [0,17; 3,86] p=0,7851	0,91 [0,46; 1,79] p=0,7834	-5,50% [-43,90%; 33,00%] p=0,7811	0,61 [0,21; 1,76] p=0,3641
normal	98/184 (53,3%)	11,04 [5,58; 17,58]	64/178 (36,0%)	33,22 [17,18; NA]	2,03 [1,33; 3,09] p=0,0009	1,48 [1,17; 1,88] p=0,0012	17,30% [7,20%; 27,40%] p=0,0008	1,45 [1,06; 1,99] p=0,0211
Physische Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,6835								
ja	103/184 (56,0%)	10,48 [5,65; 17,58]	69/171 (40,4%)	28,55 [15,51; NA]	1,88 [1,23; 2,87] p=0,0033	1,39 [1,11; 1,73] p=0,0040	15,60% [5,40%; 25,90%] p=0,0029	1,35 [0,99; 1,83] p=0,0545
nein	1/11 (9,1%)	NA [1,02; NA]	4/22 (18,2%)	NA [1,05; NA]	0,45 [0,04; 4,60] p=0,4990	0,50 [0,06; 3,96] p=0,5113	-9,10% [-32,50%; 14,30%] p=0,4467	1,13 [0,13; 10,14] p=0,9124
Physische Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0978								
anomal	31/51 (60,8%)	12,98 [2,99; 24,21]	21/55 (38,2%)	33,22 [4,96; NA]	2,51 [1,15; 5,49] p=0,0206	1,59 [1,06; 2,38] p=0,0234	22,60% [4,00%; 41,20%] p=0,0170	1,58 [0,91; 2,75] p=0,1067
normal	17/44 (38,6%)	40,44 [7,62; NA]	20/52 (38,5%)	20,30 [4,01; NA]	1,01 [0,44; 2,30] p=0,9861	1,00 [0,60; 1,67] p=0,9860	0,20% [-19,40%; 19,70%] p=0,9860	0,78 [0,41; 1,50] p=0,4573

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Physische Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6700								
Hochrisiko	10/17 (58,8%)	10,48 [1,02; NA]	6/19 (31,6%)	20,73 [2,00; NA]	3,10 [0,79; 12,14] p=0,1054	1,86 [0,86; 4,03] p=0,1143	27,20% [-4,10%; 58,60%] p=0,0887	1,57 [0,57; 4,33] p=0,3845
Standardrisiko	73/138 (52,9%)	12,98 [7,39; 19,58]	57/147 (38,8%)	28,55 [12,91; NA]	1,77 [1,11; 2,84] p=0,0169	1,36 [1,05; 1,76] p=0,0179	14,10% [2,70%; 25,60%] p=0,0157	1,24 [0,88; 1,75] p=0,2227
Physische Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7640								
0	46/90 (51,1%)	12,85 [3,94; 45,80]	25/71 (35,2%)	NA [14,62; NA]	1,92 [1,02; 3,64] p=0,0443	1,45 [1,00; 2,11] p=0,0513	15,90% [0,70%; 31,10%] p=0,0399	1,46 [0,90; 2,38] p=0,1288
≥1	58/105 (55,2%)	9,66 [4,86; 15,24]	48/122 (39,3%)	28,55 [4,96; NA]	1,90 [1,12; 3,23] p=0,0169	1,40 [1,06; 1,86] p=0,0174	15,90% [3,00%; 28,80%] p=0,0155	1,31 [0,90; 1,93] p=0,1633
Kognitive Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
Kognitive Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	67/195 (34,4%)	NA [52,30; NA]	56/193 (29,0%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,82; 1,94] p=0,2946	1,17 [0,87; 1,57] p=0,2972	4,90% [-4,30%; 14,10%] p=0,2932	1,12 [0,79; 1,61] p=0,5229
Kognitive Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6820								
männlich	33/108 (30,6%)	NA [NA; NA]	34/117 (29,1%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,61; 1,90] p=0,8068	1,05 [0,70; 1,57] p=0,8063	1,50% [-10,50%; 13,50%] p=0,8064	1,06 [0,66; 1,71] p=0,8155

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
weiblich	34/87 (39,1%)	65,58 [4,86; NA]	22/76 (28,9%)	NA [11,79; NA]	1,57 [0,82; 3,04] p=0,1755	1,35 [0,87; 2,10] p=0,1804	10,10% [-4,30%; 24,60%] p=0,1696	1,23 [0,72; 2,11] p=0,4483
Kognitive Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2438								
<65	42/108 (38,9%)	65,58 [4,89; NA]	26/97 (26,8%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,96; 3,14] p=0,0672	1,45 [0,97; 2,17] p=0,0717	12,10% [-0,70%; 24,80%] p=0,0629	1,38 [0,84; 2,25] p=0,1990
≥65	25/87 (28,7%)	NA [18,56; NA]	30/96 (31,3%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,47; 1,67] p=0,7118	0,92 [0,59; 1,43] p=0,7114	-2,50% [-15,80%; 10,80%] p=0,7106	0,92 [0,54; 1,56] p=0,7510
Kognitive Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9698								
weiß	47/151 (31,1%)	NA [65,58; NA]	36/143 (25,2%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,81; 2,24] p=0,2580	1,24 [0,85; 1,79] p=0,2597	6,00% [-4,30%; 16,20%] p=0,2553	1,17 [0,76; 1,80] p=0,4868
asiatisch	15/30 (50,0%)	7,59 [1,48; NA]	12/34 (35,3%)	NA [1,15; NA]	1,83 [0,67; 5,00] p=0,2382	1,42 [0,79; 2,53] p=0,2383	14,70% [-9,30%; 38,80%] p=0,2306	1,31 [0,61; 2,79] p=0,4904
andere	47/151 (31,1%)	NA [65,58; NA]	36/143 (25,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,17 [0,76; 1,80] p=0,4868
Kognitive Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,7864								
≤65 kg	24/62 (38,7%)	NA [3,35; NA]	21/74 (28,4%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,78; 3,27] p=0,2039	1,36 [0,84; 2,20] p=0,2036	10,30% [-5,60%; 26,20%] p=0,2026	1,31 [0,73; 2,35] p=0,3670

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>65 kg bis 85 kg	32/96 (33,3%)	65,58 [52,30; NA]	20/74 (27,0%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,69; 2,63] p=0,3777	1,23 [0,77; 1,97] p=0,3810	6,30% [-7,50%; 20,10%] p=0,3715	1,15 [0,66; 2,01] p=0,6305
>85 kg	11/37 (29,7%)	NA [3,29; NA]	15/45 (33,3%)	NA [11,79; NA]	0,85 [0,33; 2,16] p=0,7287	0,89 [0,47; 1,70] p=0,7281	-3,60% [-23,80%; 16,60%] p=0,7261	0,93 [0,43; 2,03] p=0,8612
Kognitive Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=NA								
I	29/47 (61,7%)	14,85 [5,55; 41,36]	29/43 (67,4%)	2,86 [1,91; 6,31]	0,78 [0,33; 1,85] p=0,5720	0,92 [0,67; 1,24] p=0,5693	-5,70% [-25,50%; 14,00%] p=0,5686	NA [NA; NA] NA
II	29/76 (38,2%)	NA [4,73; NA]	22/80 (27,5%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,83; 3,19] p=0,1574	1,39 [0,88; 2,19] p=0,1597	10,70% [-4,00%; 25,30%] p=0,1543	1,43 [0,82; 2,49] p=0,2042
IIIa/IIIb	18/72 (25,0%)	NA [65,58; NA]	20/70 (28,6%)	NA [3,81; NA]	0,83 [0,40; 1,75] p=0,6320	0,88 [0,51; 1,51] p=0,6312	-3,60% [-18,10%; 11,00%] p=0,6307	0,76 [0,40; 1,46] p=0,4145
Kognitive Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0967								
Liste A	51/147 (34,7%)	65,58 [18,56; NA]	48/146 (32,9%)	NA [18,27; NA]	1,08 [0,67; 1,76] p=0,7427	1,05 [0,77; 1,45] p=0,7424	1,80% [-9,00%; 12,60%] p=0,7422	0,97 [0,66; 1,44] p=0,8935
Liste B	16/48 (33,3%)	NA [16,62; NA]	8/47 (17,0%)	NA [NA; NA]	2,44 [0,93; 6,42] p=0,0688	1,96 [0,93; 4,13] p=0,0780	16,30% [-0,80%; 33,40%] p=0,0619	2,13 [0,91; 4,98] p=0,0812

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Kognitive Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=NA								
<60 ml/min	25/69 (36,2%)	65,58 [3,35; NA]	18/62 (29,0%)	NA [3,71; NA]	1,39 [0,67; 2,90] p=0,3828	1,25 [0,76; 2,06] p=0,3846	7,20% [-8,80%; 23,20%] p=0,3781	1,24 [0,67; 2,29] p=0,4876
≥60 ml/min	42/126 (33,3%)	NA [NA; NA]	38/131 (29,0%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,72; 2,08] p=0,4549	1,15 [0,80; 1,65] p=0,4546	4,30% [-7,00%; 15,60%] p=0,4539	1,08 [0,70; 1,68] p=0,7327
Kognitive Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,2793								
ja	44/140 (31,4%)	NA [65,58; NA]	39/137 (28,5%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,69; 1,93] p=0,5913	1,10 [0,77; 1,58] p=0,5911	3,00% [-7,80%; 13,70%] p=0,5903	1,02 [0,66; 1,57] p=0,9368
nein	23/55 (41,8%)	52,30 [2,86; NA]	17/56 (30,4%)	NA [18,27; NA]	1,65 [0,75; 3,60] p=0,2106	1,38 [0,83; 2,28] p=0,2134	11,50% [-6,30%; 29,20%] p=0,2056	1,53 [0,81; 2,86] p=0,1864
Kognitive Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,1024								
I	16/39 (41,0%)	NA [1,48; NA]	7/36 (19,4%)	NA [NA; NA]	2,88 [1,01; 8,18] p=0,0443	2,11 [0,98; 4,53] p=0,0554	21,60% [1,40%; 41,70%] p=0,0357	2,19 [0,90; 5,34] p=0,0836
II	21/56 (37,5%)	NA [12,95; NA]	23/60 (38,3%)	NA [3,71; NA]	0,96 [0,46; 2,04] p=0,9267	0,98 [0,61; 1,56] p=0,9264	-0,80% [-18,50%; 16,80%] p=0,9263	0,83 [0,46; 1,51] p=0,5522
III	7/19 (36,8%)	16,62 [0,99; NA]	4/18 (22,2%)	NA [4,70; NA]	2,04 [0,48; 8,71] p=0,3374	1,66 [0,58; 4,72] p=0,3434	14,60% [-14,40%; 43,60%] p=0,3226	2,48 [0,72; 8,47] p=0,1487

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Kognitive Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,9286								
anomal	6/11 (54,5%)	33,79 [0,95; 65,58]	7/15 (46,7%)	2,07 [1,05; NA]	1,37 [0,29; 6,54] p=0,6971	1,17 [0,54; 2,51] p=0,6890	7,90% [-30,90%; 46,70%] p=0,6904	1,04 [0,33; 3,27] p=0,9521
normal	61/184 (33,2%)	NA [52,30; NA]	49/178 (27,5%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,83; 2,05] p=0,2454	1,20 [0,88; 1,65] p=0,2466	5,60% [-3,80%; 15,10%] p=0,2435	1,18 [0,81; 1,72] p=0,3961
Kognitive Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,6127								
ja	66/184 (35,9%)	NA [52,30; NA]	51/171 (29,8%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,84; 2,05] p=0,2267	1,20 [0,89; 1,62] p=0,2284	6,00% [-3,70%; 15,80%] p=0,2242	1,18 [0,82; 1,71] p=0,3686
nein	1/11 (9,1%)	NA [1,12; NA]	5/22 (22,7%)	3,68 [1,05; NA]	0,34 [0,04; 3,34] p=0,3458	0,40 [0,05; 3,02] p=0,3743	-13,60% [-38,00%; 10,80%] p=0,2733	0,63 [0,07; 5,53] p=0,6752
Kognitive Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,4271								
anomal	14/51 (27,5%)	NA [NA; NA]	14/55 (25,5%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,47; 2,63] p=0,8167	1,08 [0,57; 2,04] p=0,8158	2,00% [-14,80%; 18,80%] p=0,8159	1,14 [0,55; 2,40] p=0,7217
normal	13/44 (29,5%)	NA [12,95; NA]	19/52 (36,5%)	NA [11,34; NA]	0,73 [0,31; 1,72] p=0,4713	0,81 [0,45; 1,44] p=0,4729	-7,00% [-25,80%; 11,80%] p=0,4657	0,71 [0,35; 1,44] p=0,3383

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Kognitive Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9762								
Hochrisiko	6/17 (35,3%)	NA [0,99; NA]	5/19 (26,3%)	NA [1,05; NA]	1,53 [0,37; 6,35] p=0,5648	1,34 [0,50; 3,61] p=0,5612	9,00% [-21,20%; 39,10%] p=0,5592	1,20 [0,37; 3,93] p=0,7648
Standardrisiko	46/138 (33,3%)	NA [65,58; NA]	45/147 (30,6%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,69; 1,86] p=0,6230	1,09 [0,78; 1,53] p=0,6224	2,70% [-8,10%; 13,60%] p=0,6225	1,06 [0,70; 1,60] p=0,7844
Kognitive Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1624								
0	33/90 (36,7%)	NA [12,95; NA]	16/71 (22,5%)	NA [NA; NA]	1,99 [0,99; 4,02] p=0,0538	1,63 [0,98; 2,71] p=0,0612	14,10% [0,20%; 28,00%] p=0,0465	1,64 [0,90; 2,99] p=0,1039
≥1	34/105 (32,4%)	65,58 [16,62; NA]	40/122 (32,8%)	NA [11,79; NA]	0,98 [0,56; 1,71] p=0,9482	0,99 [0,68; 1,44] p=0,9481	-0,40% [-12,60%; 11,80%] p=0,9481	0,94 [0,59; 1,49] p=0,7992
Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte								
Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	87/195 (44,6%)	22,37 [9,46; NA]	64/193 (33,2%)	NA [25,99; NA]	1,62 [1,07; 2,44] p=0,0217	1,34 [1,04; 1,73] p=0,0229	11,40% [1,80%; 21,10%] p=0,0206	1,19 [0,86; 1,65] p=0,3050

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5868								
männlich	51/108 (47,2%)	12,95 [9,23; NA]	44/117 (37,6%)	34,79 [17,35; NA]	1,48 [0,87; 2,53] p=0,1455	1,26 [0,92; 1,71] p=0,1460	9,60% [-3,30%; 22,50%] p=0,1432	1,20 [0,80; 1,80] p=0,3804
weiblich	36/87 (41,4%)	24,15 [5,65; NA]	20/76 (26,3%)	NA [16,30; NA]	1,98 [1,02; 3,85] p=0,0440	1,57 [1,00; 2,47] p=0,0496	15,10% [0,70%; 29,40%] p=0,0393	1,47 [0,85; 2,54] p=0,1694
Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1247								
<65	51/108 (47,2%)	24,15 [9,20; NA]	37/97 (38,1%)	34,79 [5,52; NA]	1,45 [0,83; 2,53] p=0,1909	1,24 [0,90; 1,71] p=0,1944	9,10% [-4,40%; 22,60%] p=0,1873	1,00 [0,66; 1,53] p=0,9933
≥65	36/87 (41,4%)	15,24 [5,82; NA]	27/96 (28,1%)	NA [31,57; NA]	1,80 [0,97; 3,34] p=0,0602	1,47 [0,98; 2,21] p=0,0623	13,30% [-0,50%; 27,00%] p=0,0581	1,71 [1,04; 2,81] p=0,0360
Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6407								
weiß	66/151 (43,7%)	24,15 [11,04; NA]	44/143 (30,8%)	NA [31,57; NA]	1,75 [1,08; 2,82] p=0,0222	1,42 [1,05; 1,93] p=0,0242	12,90% [2,00%; 23,90%] p=0,0205	1,35 [0,92; 1,98] p=0,1246
asiatisch	16/30 (53,3%)	12,95 [2,86; NA]	14/34 (41,2%)	33,22 [1,08; NA]	1,63 [0,61; 4,40] p=0,3346	1,29 [0,77; 2,19] p=0,3322	12,20% [-12,20%; 36,50%] p=0,3276	0,96 [0,47; 1,99] p=0,9234
andere	66/151 (43,7%)	24,15 [11,04; NA]	44/143 (30,8%)	NA [31,57; NA]	1,75 [1,08; 2,82] p=0,0222	1,42 [1,05; 1,93] p=0,0242	12,90% [2,00%; 23,90%] p=0,0205	1,35 [0,92; 1,98] p=0,1246

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=NA								
≤65 kg	30/62 (48,4%)	11,79 [2,14; NA]	25/74 (33,8%)	NA [11,30; NA]	1,84 [0,92; 3,67] p=0,0851	1,43 [0,95; 2,16] p=0,0857	14,60% [-1,90%; 31,10%] p=0,0820	1,35 [0,79; 2,30] p=0,2671
>65 kg bis 85 kg	38/96 (39,6%)	65,58 [11,04; NA]	23/74 (31,1%)	NA [24,51; NA]	1,45 [0,77; 2,75] p=0,2533	1,27 [0,84; 1,94] p=0,2588	8,50% [-5,90%; 22,90%] p=0,2466	1,11 [0,66; 1,87] p=0,6947
>85 kg	25/37 (67,6%)	2,00 [1,08; 40,38]	31/45 (68,9%)	2,14 [1,84; 4,24]	0,94 [0,37; 2,39] p=0,8988	0,98 [0,73; 1,32] p=0,8984	-1,30% [-21,60%; 18,90%] p=0,8983	0,85 [0,49; 1,47] p=0,5638
Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6256								
I	31/47 (66,0%)	4,01 [1,22; 34,86]	31/43 (72,1%)	1,97 [1,91; 6,31]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,17 [0,60; 2,28] p=0,6528
II	30/76 (39,5%)	NA [9,43; NA]	28/80 (35,0%)	NA [17,35; NA]	1,21 [0,63; 2,32] p=0,5646	1,13 [0,75; 1,70] p=0,5636	4,50% [-10,70%; 19,60%] p=0,5632	1,09 [0,65; 1,83] p=0,7366
IIIa/IIIb	37/72 (51,4%)	11,11 [1,91; 51,74]	21/70 (30,0%)	NA [6,90; NA]	2,47 [1,24; 4,91] p=0,0098	1,71 [1,12; 2,61] p=0,0125	21,40% [5,60%; 37,20%] p=0,0078	1,54 [0,90; 2,65] p=0,1184
Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0367								
Liste A	66/147 (44,9%)	18,79 [11,04; NA]	55/146 (37,7%)	31,57 [11,34; NA]	1,35 [0,84; 2,15] p=0,2098	1,19 [0,91; 1,57] p=0,2109	7,20% [-4,00%; 18,50%] p=0,2078	1,03 [0,72; 1,48] p=0,8594

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Liste B	21/48 (43,8%)	NA [1,94; NA]	9/47 (19,1%)	NA [NA; NA]	3,28 [1,30; 8,27] p=0,0103	2,29 [1,17; 4,46] p=0,0155	24,60% [6,60%; 42,60%] p=0,0073	2,62 [1,20; 5,73] p=0,0159
Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2448								
<60 ml/min	30/69 (43,5%)	11,27 [3,71; NA]	16/62 (25,8%)	NA [14,85; NA]	2,21 [1,05; 4,64] p=0,0351	1,69 [1,02; 2,78] p=0,0411	17,70% [1,70%; 33,70%] p=0,0302	1,72 [0,94; 3,17] p=0,0809
≥60 ml/min	57/126 (45,2%)	24,15 [9,43; NA]	48/131 (36,6%)	34,79 [24,51; NA]	1,43 [0,87; 2,35] p=0,1619	1,24 [0,92; 1,66] p=0,1628	8,60% [-3,40%; 20,60%] p=0,1597	1,11 [0,76; 1,63] p=0,5951
Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,4017								
ja	66/140 (47,1%)	15,24 [3,81; 55,39]	44/137 (32,1%)	NA [24,51; NA]	1,89 [1,16; 3,07] p=0,0107	1,47 [1,09; 1,98] p=0,0122	15,00% [3,60%; 26,40%] p=0,0097	1,38 [0,94; 2,02] p=0,0994
nein	21/55 (38,2%)	NA [9,46; NA]	20/56 (35,7%)	NA [16,30; NA]	1,11 [0,51; 2,40] p=0,7886	1,07 [0,66; 1,74] p=0,7878	2,50% [-15,50%; 20,40%] p=0,7876	1,02 [0,55; 1,88] p=0,9493
Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=NA								
I	19/39 (48,7%)	23,75 [2,14; NA]	8/36 (22,2%)	NA [11,34; NA]	3,33 [1,22; 9,09] p=0,0177	2,19 [1,10; 4,37] p=0,0259	26,50% [5,70%; 47,20%] p=0,0123	1,99 [0,87; 4,58] p=0,1037
II	24/56 (42,9%)	NA [9,23; NA]	23/60 (38,3%)	NA [2,83; NA]	1,21 [0,57; 2,54] p=0,6214	1,12 [0,72; 1,74] p=0,6200	4,50% [-13,30%; 22,40%] p=0,6198	0,97 [0,55; 1,72] p=0,9097

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
III	11/19 (57,9%)	3,27 [0,99; 15,31]	5/18 (27,8%)	NA [2,83; NA]	3,58 [0,90; 14,15] p=0,0683	2,08 [0,90; 4,82] p=0,0858	30,10% [-0,20%; 60,50%] p=0,0518	3,93 [1,35; 11,43] p=0,0121
Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,7946								
anomal	8/11 (72,7%)	8,38 [0,95; 65,58]	6/15 (40,0%)	NA [1,02; NA]	4,00 [0,74; 21,50] p=0,1049	1,82 [0,89; 3,73] p=0,1025	32,70% [-3,40%; 68,90%] p=0,0760	1,39 [0,47; 4,17] p=0,5530
normal	79/184 (42,9%)	23,75 [11,04; NA]	58/178 (32,6%)	NA [31,57; NA]	1,56 [1,01; 2,39] p=0,0426	1,32 [1,01; 1,72] p=0,0445	10,40% [0,40%; 20,30%] p=0,0410	1,27 [0,90; 1,78] p=0,1736
Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,8680								
ja	85/184 (46,2%)	22,37 [11,04; NA]	59/171 (34,5%)	NA [31,57; NA]	1,63 [1,06; 2,50] p=0,0252	1,34 [1,03; 1,73] p=0,0271	11,70% [1,60%; 21,80%] p=0,0237	1,29 [0,92; 1,79] p=0,1377
nein	2/11 (18,2%)	9,23 [1,12; NA]	5/22 (22,7%)	24,51 [1,05; 24,51]	0,76 [0,12; 4,70] p=0,7668	0,80 [0,18; 3,48] p=0,7663	-4,50% [-33,30%; 24,20%] p=0,7566	1,66 [0,29; 9,33] p=0,5667
Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0682								
anomal	28/51 (54,9%)	11,11 [2,07; 51,74]	15/55 (27,3%)	NA [24,51; NA]	3,25 [1,44; 7,30] p=0,0040	2,01 [1,22; 3,31] p=0,0059	27,60% [9,60%; 45,70%] p=0,0027	2,04 [1,09; 3,83] p=0,0264
normal	18/44 (40,9%)	23,75 [5,58; NA]	20/52 (38,5%)	NA [2,83; NA]	1,11 [0,49; 2,52] p=0,8080	1,06 [0,65; 1,74] p=0,8067	2,40% [-17,20%; 22,10%] p=0,8071	0,94 [0,50; 1,79] p=0,8576

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0453								
Hochrisiko	5/17 (29,4%)	NA [1,87; NA]	8/19 (42,1%)	14,85 [1,08; NA]	0,57 [0,14; 2,29] p=0,4351	0,70 [0,28; 1,73] p=0,4375	-12,70% [-43,70%; 18,30%] p=0,4225	0,48 [0,16; 1,49] p=0,2038
Standardrisiko	69/138 (50,0%)	11,27 [5,65; 46,06]	49/147 (33,3%)	NA [24,51; NA]	2,00 [1,24; 3,23] p=0,0044	1,50 [1,13; 1,99] p=0,0050	16,70% [5,40%; 28,00%] p=0,0038	1,46 [1,01; 2,10] p=0,0439
Soziale Funktion – Verbesserung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,8566								
0	33/90 (36,7%)	NA [11,27; NA]	19/71 (26,8%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,80; 3,12] p=0,1834	1,37 [0,86; 2,19] p=0,1900	9,90% [-4,40%; 24,20%] p=0,1752	1,32 [0,75; 2,32] p=0,3351
≥1	54/105 (51,4%)	11,11 [3,71; 22,37]	45/122 (36,9%)	33,22 [16,30; NA]	1,81 [1,07; 3,08] p=0,0279	1,39 [1,04; 1,88] p=0,0285	14,50% [1,70%; 27,40%] p=0,0263	1,33 [0,90; 1,99] p=0,1552

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte

Anhang 4-I Tabelle 4-15: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	107/195 (54,9%)	4,70 [2,96; 7,42]	114/193 (59,1%)	2,89 [2,37; 3,78]	0,85 [0,57; 1,26] p=0,4134	0,93 [0,78; 1,11] p=0,4146	-4,10% [-14,00%; 5,80%] p=0,4150	0,82 [0,63; 1,08] p=0,1581
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9548								
männlich	57/108 (52,8%)	4,70 [2,79; 15,05]	69/117 (59,0%)	2,92 [2,10; 4,27]	0,78 [0,46; 1,32] p=0,3506	0,90 [0,71; 1,13] p=0,3521	-6,20% [-19,20%; 6,80%] p=0,3489	0,78 [0,55; 1,11] p=0,1636
weiblich	50/87 (57,5%)	4,96 [2,17; 7,66]	45/76 (59,2%)	2,83 [1,94; 4,67]	0,93 [0,50; 1,74] p=0,8228	0,97 [0,75; 1,26] p=0,8220	-1,70% [-16,90%; 13,40%] p=0,8221	0,77 [0,51; 1,15] p=0,1956
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0770								
<65	63/108 (58,3%)	3,94 [2,30; 7,42]	52/97 (53,6%)	3,78 [2,83; 14,55]	1,21 [0,70; 2,11] p=0,4972	1,09 [0,85; 1,39] p=0,4979	4,70% [-8,90%; 18,30%] p=0,4959	0,97 [0,67; 1,40] p=0,8547
≥65	44/87 (50,6%)	4,96 [2,60; 15,05]	62/96 (64,6%)	2,37 [1,87; 3,29]	0,56 [0,31; 1,01] p=0,0559	0,78 [0,61; 1,01] p=0,0603	-14,00% [-28,20%; 0,20%] p=0,0533	0,61 [0,41; 0,90] p=0,0135

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9253								
weiß	86/151 (57,0%)	4,70 [2,83; 7,42]	84/143 (58,7%)	2,89 [2,10; 3,78]	0,93 [0,58; 1,48] p=0,7568	0,97 [0,80; 1,18] p=0,7563	-1,80% [-13,10%; 9,50%] p=0,7563	0,77 [0,57; 1,05] p=0,0980
asiatisch	18/30 (60,0%)	3,52 [1,87; 49,77]	23/34 (67,6%)	2,07 [1,87; 3,78]	0,72 [0,26; 2,00] p=0,5279	0,89 [0,61; 1,29] p=0,5289	-7,60% [-31,20%; 15,90%] p=0,5245	0,68 [0,36; 1,28] p=0,2372
andere	3/14 (21,4%)	NA [1,91; NA]	7/16 (43,8%)	23,95 [1,05; NA]	0,35 [0,07; 1,76] p=0,2033	0,49 [0,16; 1,54] p=0,2224	-22,30% [-54,80%; 10,10%] p=0,1776	0,71 [0,18; 2,78] p=0,6232
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0111								
≤65 kg	31/62 (50,0%)	5,82 [3,75; 49,77]	45/74 (60,8%)	2,83 [1,91; 3,75]	0,64 [0,33; 1,27] p=0,2077	0,82 [0,60; 1,12] p=0,2142	-10,80% [-27,50%; 5,90%] p=0,2043	0,56 [0,35; 0,90] p=0,0158
>65 kg bis 85 kg	59/96 (61,5%)	2,79 [1,94; 5,13]	39/74 (52,7%)	4,27 [2,79; 14,62]	1,43 [0,77; 2,65] p=0,2534	1,17 [0,89; 1,52] p=0,2605	8,80% [-6,20%; 23,70%] p=0,2517	1,23 [0,82; 1,85] p=0,3099
>85 kg	17/37 (45,9%)	7,42 [2,96; NA]	30/45 (66,7%)	2,83 [1,91; 3,78]	0,42 [0,17; 1,04] p=0,0606	0,69 [0,46; 1,03] p=0,0723	-20,70% [-41,90%; 0,40%] p=0,0549	0,45 [0,24; 0,84] p=0,0117
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9858								
Mayo-Stadium I	28/47 (59,6%)	4,96 [2,00; 29,67]	29/43 (67,4%)	2,92 [1,94; 4,63]	0,71 [0,30; 1,69] p=0,4417	0,88 [0,65; 1,21] p=0,4388	-7,90% [-27,70%; 12,00%] p=0,4367	0,75 [0,44; 1,27] p=0,2843

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Mayo-Stadium II	44/76 (57,9%)	5,13 [2,83; 11,04]	51/80 (63,7%)	2,92 [1,97; 5,78]	0,78 [0,41; 1,49] p=0,4553	0,91 [0,70; 1,17] p=0,4556	-5,90% [-21,20%; 9,40%] p=0,4533	0,77 [0,51; 1,15] p=0,2034
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	35/72 (48,6%)	3,71 [1,97; 59,17]	34/70 (48,6%)	2,83 [1,91; 4,67]	1,00 [0,52; 1,93] p=0,9962	1,00 [0,71; 1,40] p=0,9962	0,00% [-16,40%; 16,50%] p=0,9962	0,83 [0,52; 1,34] p=0,4444
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0651								
Liste A	88/147 (59,9%)	3,75 [2,17; 7,36]	85/146 (58,2%)	2,89 [2,10; 3,81]	1,07 [0,67; 1,71] p=0,7751	1,03 [0,85; 1,24] p=0,7747	1,60% [-9,60%; 12,90%] p=0,7746	0,86 [0,64; 1,17] p=0,3429
Liste B	19/48 (39,6%)	NA [3,71; NA]	29/47 (61,7%)	2,83 [1,91; 6,24]	0,41 [0,18; 0,93] p=0,0320	0,64 [0,42; 0,97] p=0,0364	-22,10% [-41,70%; -2,50%] p=0,0270	0,54 [0,30; 0,96] p=0,0359
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4090								
<60 ml/min	34/69 (49,3%)	3,94 [2,00; 49,77]	36/62 (58,1%)	2,92 [1,81; 4,67]	0,70 [0,35; 1,40] p=0,3158	0,85 [0,62; 1,17] p=0,3139	-8,80% [-25,80%; 8,20%] p=0,3118	0,65 [0,40; 1,05] p=0,0799
≥60 ml/min	73/126 (57,9%)	4,73 [2,83; 7,62]	78/131 (59,5%)	2,89 [2,10; 3,84]	0,94 [0,57; 1,54] p=0,7942	0,97 [0,79; 1,20] p=0,7939	-1,60% [-13,60%; 10,40%] p=0,7938	0,82 [0,60; 1,14] p=0,2424
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,6661								
ja	75/140 (53,6%)	4,70 [2,83; 7,66]	76/137 (55,5%)	2,89 [2,40; 3,84]	0,93 [0,58; 1,49] p=0,7509	0,97 [0,78; 1,20] p=0,7505	-1,90% [-13,60%; 9,80%] p=0,7504	0,80 [0,58; 1,10] p=0,1639

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
nein	32/55 (58,2%)	4,96 [2,17; 17,61]	38/56 (67,9%)	2,92 [1,91; 4,76]	0,66 [0,30; 1,43] p=0,2932	0,86 [0,64; 1,14] p=0,2944	-9,70% [-27,60%; 8,20%] p=0,2888	0,72 [0,45; 1,16] p=0,1789
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,1745								
I	22/39 (56,4%)	4,70 [1,97; NA]	20/36 (55,6%)	1,97 [1,91; 14,55]	1,03 [0,42; 2,58] p=0,9410	1,01 [0,68; 1,52] p=0,9406	0,90% [-21,60%; 23,30%] p=0,9406	0,71 [0,39; 1,31] p=0,2761
II	37/56 (66,1%)	2,45 [1,97; 9,33]	35/60 (58,3%)	2,83 [1,91; 4,86]	1,39 [0,65; 2,96] p=0,3928	1,13 [0,85; 1,50] p=0,3909	7,70% [-9,90%; 25,30%] p=0,3885	1,05 [0,66; 1,67] p=0,8328
III	8/19 (42,1%)	5,93 [1,94; NA]	15/18 (83,3%)	2,92 [0,99; 4,67]	0,14 [0,03; 0,68] p=0,0108	0,51 [0,29; 0,89] p=0,0181	-41,20% [-69,30%; -13,10%] p=0,0040	0,41 [0,17; 0,97] p=0,0426
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,1227								
anomal	8/11 (72,7%)	4,21 [0,95; 17,61]	6/15 (40,0%)	4,27 [1,87; NA]	4,00 [0,74; 21,50] p=0,1049	1,82 [0,89; 3,73] p=0,1025	32,70% [-3,40%; 68,90%] p=0,0760	1,68 [0,58; 4,87] p=0,3395
normal	99/184 (53,8%)	4,70 [2,96; 7,62]	108/178 (60,7%)	2,89 [2,37; 3,78]	0,76 [0,50; 1,15] p=0,1872	0,89 [0,74; 1,06] p=0,1874	-6,90% [-17,00%; 3,30%] p=0,1854	0,72 [0,55; 0,95] p=0,0223
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,2894								
ja	104/184 (56,5%)	4,73 [3,09; 7,42]	107/171 (62,6%)	2,89 [2,10; 3,78]	0,78 [0,51; 1,19] p=0,2466	0,90 [0,76; 1,07] p=0,2457	-6,10% [-16,20%; 4,10%] p=0,2446	0,76 [0,58; 1,00] p=0,0481

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
nein	3/11 (27,3%)	2,96 [0,95; 12,26]	7/22 (31,8%)	2,89 [1,84; 3,81]	0,80 [0,16; 3,99] p=0,7920	0,86 [0,27; 2,69] p=0,7914	-4,50% [-37,30%; 28,20%] p=0,7855	0,82 [0,17; 4,08] p=0,8136
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,2123								
anomal	25/51 (49,0%)	11,04 [2,10; NA]	37/55 (67,3%)	2,83 [1,87; 4,27]	0,47 [0,21; 1,03] p=0,0579	0,73 [0,52; 1,02] p=0,0641	-18,30% [-36,70%; 0,20%] p=0,0530	0,55 [0,33; 0,92] p=0,0227
normal	25/44 (56,8%)	3,71 [2,00; 46,23]	29/52 (55,8%)	2,89 [1,94; 6,28]	1,04 [0,46; 2,35] p=0,9182	1,02 [0,71; 1,45] p=0,9177	1,00% [-18,90%; 21,00%] p=0,9178	0,95 [0,56; 1,63] p=0,8538
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5142								
Hochrisiko	9/17 (52,9%)	3,94 [1,02; NA]	12/19 (63,2%)	2,02 [1,08; 4,76]	0,66 [0,17; 2,49] p=0,5405	0,84 [0,48; 1,47] p=0,5402	-10,20% [-42,40%; 21,90%] p=0,5333	0,61 [0,26; 1,48] p=0,2751
Standardrisiko	72/138 (52,2%)	5,58 [3,09; 15,05]	83/147 (56,5%)	2,92 [1,97; 4,67]	0,84 [0,53; 1,34] p=0,4683	0,92 [0,75; 1,14] p=0,4687	-4,30% [-15,90%; 7,30%] p=0,4672	0,76 [0,56; 1,05] p=0,0979
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,9582								
0	53/90 (58,9%)	4,70 [2,17; 7,42]	46/71 (64,8%)	2,92 [1,97; 4,67]	0,78 [0,41; 1,48] p=0,4464	0,91 [0,71; 1,16] p=0,4418	-5,90% [-21,00%; 9,20%] p=0,4425	0,77 [0,52; 1,14] p=0,1945
≥1	54/105 (51,4%)	4,73 [2,96; 11,04]	68/122 (55,7%)	2,83 [2,07; 3,81]	0,84 [0,50; 1,42] p=0,5171	0,92 [0,72; 1,18] p=0,5181	-4,30% [-17,30%; 8,70%] p=0,5160	0,76 [0,53; 1,08] p=0,1276

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	122/195 (62,6%)	2,69 [1,94; 4,60]	122/193 (63,2%)	2,83 [1,97; 3,68]	0,98 [0,65; 1,49] p=0,9243	0,99 [0,85; 1,15] p=0,9239	-0,50% [-10,00%; 9,00%] p=0,9241	0,88 [0,68; 1,13] p=0,3147
Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1381								
männlich	68/108 (63,0%)	1,94 [1,08; 3,84]	73/117 (62,4%)	2,86 [1,97; 3,81]	1,02 [0,60; 1,76] p=0,9298	1,01 [0,82; 1,24] p=0,9296	0,60% [-12,10%; 13,20%] p=0,9296	1,06 [0,76; 1,48] p=0,7128
weiblich	54/87 (62,1%)	4,14 [1,97; 12,26]	49/76 (64,5%)	2,00 [1,91; 3,22]	0,90 [0,48; 1,71] p=0,7516	0,96 [0,76; 1,22] p=0,7504	-2,40% [-17,20%; 12,40%] p=0,7505	0,69 [0,46; 1,01] p=0,0588
Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5019								
<65	71/108 (65,7%)	3,75 [1,97; 4,89]	55/97 (56,7%)	2,92 [2,10; 4,67]	1,47 [0,83; 2,58] p=0,1853	1,16 [0,93; 1,45] p=0,1893	9,00% [-4,30%; 22,40%] p=0,1834	0,99 [0,69; 1,41] p=0,9455
≥65	51/87 (58,6%)	1,94 [1,22; 4,67]	67/96 (69,8%)	1,97 [1,87; 3,22]	0,61 [0,33; 1,13] p=0,1158	0,84 [0,67; 1,05] p=0,1205	-11,20% [-25,00%; 2,70%] p=0,1136	0,84 [0,58; 1,22] p=0,3600
Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5260								
weiß	95/151 (62,9%)	2,83 [1,94; 4,70]	93/143 (65,0%)	2,14 [1,91; 3,52]	0,91 [0,57; 1,47] p=0,7055	0,97 [0,81; 1,15] p=0,7049	-2,10% [-13,10%; 8,90%] p=0,7048	0,82 [0,61; 1,09] p=0,1699

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
asiatisch	22/30 (73,3%)	2,60 [1,22; 9,33]	22/34 (64,7%)	2,83 [1,91; 3,78]	1,50 [0,51; 4,38] p=0,4610	1,13 [0,82; 1,57] p=0,4558	8,60% [-13,90%; 31,20%] p=0,4533	0,94 [0,52; 1,72] p=0,8466
andere	95/151 (62,9%)	2,83 [1,94; 4,70]	93/143 (65,0%)	2,14 [1,91; 3,52]	0,91 [0,57; 1,47] p=0,7055	0,97 [0,81; 1,15] p=0,7049	-2,10% [-13,10%; 8,90%] p=0,7048	0,82 [0,61; 1,09] p=0,1699
Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=NA								
>65 kg bis 85 kg	62/96 (64,6%)	1,94 [1,05; 4,89]	45/74 (60,8%)	3,75 [1,91; 4,14]	1,18 [0,63; 2,20] p=0,6146	1,06 [0,84; 1,34] p=0,6162	3,80% [-10,90%; 18,40%] p=0,6143	1,02 [0,69; 1,50] p=0,9157
≤65 kg	38/62 (61,3%)	4,14 [1,97; 12,26]	44/74 (59,5%)	2,83 [1,91; 3,91]	1,08 [0,54; 2,15] p=0,8286	1,03 [0,79; 1,35] p=0,8276	1,80% [-14,70%; 18,30%] p=0,8278	0,82 [0,53; 1,26] p=0,3647
>85 kg	22/37 (59,5%)	2,04 [1,28; 6,50]	33/45 (73,3%)	1,97 [1,45; 3,52]	0,53 [0,21; 1,35] p=0,1861	0,81 [0,59; 1,12] p=0,1977	-13,90% [-34,30%; 6,60%] p=0,1831	0,74 [0,43; 1,28] p=0,2825
Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,1617								
Liste A	96/147 (65,3%)	2,30 [1,91; 4,67]	89/146 (61,0%)	2,86 [1,97; 3,78]	1,21 [0,75; 1,94] p=0,4414	1,07 [0,90; 1,28] p=0,4412	4,30% [-6,70%; 15,40%] p=0,4401	0,97 [0,72; 1,29] p=0,8293
Liste B	26/48 (54,2%)	2,89 [1,05; NA]	33/47 (70,2%)	1,97 [1,08; 3,68]	0,50 [0,21; 1,17] p=0,1089	0,77 [0,56; 1,06] p=0,1120	-16,00% [-35,30%; 3,20%] p=0,1019	0,70 [0,42; 1,17] p=0,1704

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8357								
<60 ml/min	40/69 (58,0%)	2,30 [1,87; 4,60]	36/62 (58,1%)	2,83 [1,87; 4,27]	1,00 [0,50; 2,00] p=0,9914	1,00 [0,75; 1,34] p=0,9914	-0,10% [-17,00%; 16,80%] p=0,9914	0,90 [0,57; 1,42] p=0,6575
≥60 ml/min	82/126 (65,1%)	2,89 [1,91; 4,89]	86/131 (65,6%)	2,83 [1,94; 3,75]	0,97 [0,58; 1,63] p=0,9237	0,99 [0,83; 1,19] p=0,9236	-0,60% [-12,20%; 11,10%] p=0,9236	0,87 [0,64; 1,18] p=0,3641
Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=NA								
ja	86/140 (61,4%)	2,60 [1,91; 4,60]	85/137 (62,0%)	2,83 [1,91; 3,68]	0,97 [0,60; 1,58] p=0,9163	0,99 [0,82; 1,19] p=0,9161	-0,60% [-12,10%; 10,80%] p=0,9161	0,83 [0,61; 1,12] p=0,2183
nein	36/55 (65,5%)	2,86 [1,25; 12,26]	37/56 (66,1%)	2,86 [1,94; 6,50]	0,97 [0,44; 2,13] p=0,9456	0,99 [0,76; 1,30] p=0,9454	-0,60% [-18,30%; 17,00%] p=0,9454	1,02 [0,64; 1,62] p=0,9332
Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=NA								
II	39/56 (69,6%)	1,96 [1,12; 6,50]	42/60 (70,0%)	1,97 [1,87; 3,71]	0,98 [0,45; 2,17] p=0,9667	0,99 [0,78; 1,26] p=0,9666	-0,40% [-17,10%; 16,40%] p=0,9666	0,89 [0,57; 1,38] p=0,6104
I	30/39 (76,9%)	1,56 [1,02; 1,97]	23/36 (63,9%)	1,94 [1,02; 3,75]	1,88 [0,69; 5,17] p=0,2186	1,20 [0,89; 1,63] p=0,2248	13,00% [-7,50%; 33,60%] p=0,2131	1,12 [0,65; 1,93] p=0,6869
III	9/19 (47,4%)	4,29 [1,02; NA]	16/18 (88,9%)	2,00 [0,99; 3,68]	0,11 [0,02; 0,63] p=0,0078	0,53 [0,32; 0,88] p=0,0139	-41,50% [-68,30%; -14,80%] p=0,0023	0,47 [0,21; 1,09] p=0,0779

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,5087								
anomal	7/11 (63,6%)	3,25 [0,95; NA]	7/15 (46,7%)	4,27 [1,08; NA]	2,00 [0,41; 9,84] p=0,4004	1,36 [0,68; 2,75] p=0,3862	17,00% [-21,10%; 55,00%] p=0,3817	1,21 [0,42; 3,46] p=0,7274
normal	115/184 (62,5%)	2,69 [1,94; 4,60]	115/178 (64,6%)	2,83 [1,94; 3,22]	0,91 [0,59; 1,40] p=0,6776	0,97 [0,83; 1,13] p=0,6771	-2,10% [-12,00%; 7,80%] p=0,6770	0,87 [0,67; 1,13] p=0,2819
Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,5876								
ja	119/184 (64,7%)	2,69 [1,94; 4,60]	113/171 (66,1%)	2,83 [1,97; 3,75]	0,94 [0,61; 1,46] p=0,7809	0,98 [0,84; 1,14] p=0,7804	-1,40% [-11,30%; 8,50%] p=0,7805	0,89 [0,69; 1,16] p=0,3825
nein	3/11 (27,3%)	2,04 [0,95; 12,26]	9/22 (40,9%)	1,94 [1,05; 2,89]	0,54 [0,11; 2,62] p=0,4497	0,67 [0,23; 1,98] p=0,4651	-13,60% [-47,00%; 19,80%] p=0,4234	1,16 [0,30; 4,44] p=0,8283
Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,3729								
anomal	30/51 (58,8%)	3,75 [1,05; 27,66]	40/55 (72,7%)	1,91 [1,05; 2,83]	0,54 [0,24; 1,21] p=0,1328	0,81 [0,61; 1,07] p=0,1388	-13,90% [-31,80%; 4,00%] p=0,1282	0,65 [0,40; 1,06] p=0,0821
normal	27/44 (61,4%)	2,76 [1,87; 13,77]	34/52 (65,4%)	2,86 [1,94; 3,91]	0,84 [0,36; 1,94] p=0,6850	0,94 [0,69; 1,27] p=0,6851	-4,00% [-23,40%; 15,30%] p=0,6837	0,85 [0,51; 1,41] p=0,5266

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4568								
Hochrisiko	10/17 (58,8%)	2,83 [0,99; NA]	12/19 (63,2%)	2,10 [1,45; 3,52]	0,83 [0,22; 3,19] p=0,7929	0,93 [0,55; 1,57] p=0,7909	-4,30% [-36,20%; 27,60%] p=0,7900	0,70 [0,29; 1,66] p=0,4175
Standardrisiko	85/138 (61,6%)	2,60 [1,91; 4,60]	95/147 (64,6%)	2,40 [1,91; 3,75]	0,88 [0,54; 1,42] p=0,5966	0,95 [0,80; 1,14] p=0,5966	-3,00% [-14,20%; 8,20%] p=0,5960	0,85 [0,64; 1,15] p=0,2920
Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6812								
0	66/90 (73,3%)	2,30 [1,91; 4,57]	51/71 (71,8%)	2,83 [1,91; 3,75]	1,08 [0,54; 2,17] p=0,8323	1,02 [0,84; 1,24] p=0,8324	1,50% [-12,40%; 15,40%] p=0,8321	0,90 [0,62; 1,29] p=0,5539
≥1	56/105 (53,3%)	2,83 [1,87; 6,54]	71/122 (58,2%)	2,83 [1,97; 3,78]	0,82 [0,48; 1,39] p=0,4628	0,92 [0,72; 1,16] p=0,4643	-4,90% [-17,80%; 8,10%] p=0,4616	0,85 [0,60; 1,21] p=0,3615
Emotionale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Emotionale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	76/195 (39,0%)	47,70 [16,69; NA]	82/193 (42,5%)	12,22 [4,21; 58,58]	0,86 [0,58; 1,30] p=0,4863	0,92 [0,72; 1,17] p=0,4824	-3,50% [-13,30%; 6,30%] p=0,4820	0,78 [0,57; 1,08] p=0,1354
Emotionale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7930								
männlich	40/108 (37,0%)	NA [9,76; NA]	49/117 (41,9%)	12,22 [4,04; NA]	0,82 [0,48; 1,40] p=0,4589	0,88 [0,64; 1,23] p=0,4595	-4,80% [-17,60%; 7,90%] p=0,4570	0,81 [0,53; 1,24] p=0,3289

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	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	36/87 (41,4%)	35,48 [7,39; NA]	33/76 (43,4%)	6,31 [3,75; NA]	0,92 [0,49; 1,71] p=0,7930	0,95 [0,67; 1,36] p=0,7922	-2,00% [-17,20%; 13,20%] p=0,7924	0,71 [0,44; 1,14] p=0,1576
Emotionale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6397								
<65	40/108 (37,0%)	NA [21,29; NA]	38/97 (39,2%)	20,20 [4,67; NA]	0,91 [0,52; 1,61] p=0,7535	0,94 [0,67; 1,34] p=0,7528	-2,10% [-15,50%; 11,20%] p=0,7530	0,73 [0,46; 1,14] p=0,1597
≥65	36/87 (41,4%)	17,61 [3,75; NA]	44/96 (45,8%)	4,67 [3,75; NA]	0,83 [0,46; 1,50] p=0,5452	0,90 [0,65; 1,26] p=0,5455	-4,50% [-18,80%; 9,90%] p=0,5435	0,88 [0,56; 1,37] p=0,5643
Emotionale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=NA								
asiatisch	11/30 (36,7%)	NA [2,17; NA]	13/34 (38,2%)	3,91 [2,86; NA]	0,94 [0,34; 2,58] p=0,8979	0,96 [0,51; 1,81] p=0,8972	-1,60% [-25,30%; 22,20%] p=0,8970	0,87 [0,39; 1,95] p=0,7272
weiß	62/151 (41,1%)	45,14 [9,76; NA]	62/143 (43,4%)	11,53 [4,21; 58,58]	0,91 [0,57; 1,45] p=0,6907	0,95 [0,72; 1,24] p=0,6901	-2,30% [-13,60%; 9,00%] p=0,6901	0,77 [0,54; 1,09] p=0,1418
andere	62/151 (41,1%)	45,14 [9,76; NA]	62/143 (43,4%)	11,53 [4,21; 58,58]	0,91 [0,57; 1,45] p=0,6907	0,95 [0,72; 1,24] p=0,6901	-2,30% [-13,60%; 9,00%] p=0,6901	0,77 [0,54; 1,09] p=0,1418
Emotionale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,3672								
≤65 kg	21/62 (33,9%)	NA [17,61; NA]	32/74 (43,2%)	5,52 [3,06; NA]	0,67 [0,33; 1,35] p=0,2661	0,78 [0,51; 1,21] p=0,2709	-9,40% [-25,70%; 6,90%] p=0,2602	0,60 [0,34; 1,04] p=0,0702

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>65 kg bis 85 kg	42/96 (43,8%)	17,61 [4,60; NA]	31/74 (41,9%)	23,36 [3,78; NA]	1,08 [0,58; 1,99] p=0,8088	1,04 [0,73; 1,48] p=0,8087	1,90% [-13,10%; 16,90%] p=0,8081	0,97 [0,61; 1,55] p=0,9035
>85 kg	13/37 (35,1%)	NA [6,28; NA]	19/45 (42,2%)	14,82 [3,75; NA]	0,74 [0,30; 1,82] p=0,5153	0,83 [0,48; 1,45] p=0,5167	-7,10% [-28,20%; 14,00%] p=0,5102	0,62 [0,30; 1,27] p=0,1926
Emotionale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9094								
I	20/47 (42,6%)	47,70 [7,39; NA]	19/43 (44,2%)	23,92 [2,79; NA]	0,94 [0,41; 2,16] p=0,8766	0,96 [0,60; 1,54] p=0,8759	-1,60% [-22,10%; 18,90%] p=0,8759	0,77 [0,41; 1,45] p=0,4251
II	29/76 (38,2%)	NA [6,28; NA]	37/80 (46,3%)	14,00 [4,14; NA]	0,72 [0,38; 1,36] p=0,3081	0,82 [0,57; 1,20] p=0,3097	-8,10% [-23,50%; 7,40%] p=0,3046	0,80 [0,49; 1,30] p=0,3655
IIIa/IIIb	27/72 (37,5%)	45,14 [4,80; NA]	26/70 (37,1%)	3,78 [2,83; NA]	1,01 [0,51; 2,00] p=0,9650	1,01 [0,66; 1,55] p=0,9649	0,40% [-15,60%; 16,30%] p=0,9649	0,74 [0,43; 1,27] p=0,2755
Emotionale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=NA								
Liste B	17/48 (35,4%)	NA [12,98; NA]	26/47 (55,3%)	3,75 [2,79; 23,92]	0,44 [0,19; 1,01] p=0,0526	0,64 [0,40; 1,01] p=0,0576	-19,90% [-39,50%; -0,30%] p=0,0468	0,49 [0,26; 0,91] p=0,0229
Liste A	59/147 (40,1%)	33,15 [7,52; NA]	56/146 (38,4%)	19,78 [4,70; NA]	1,08 [0,67; 1,72] p=0,7555	1,05 [0,79; 1,39] p=0,7551	1,80% [-9,40%; 13,00%] p=0,7550	0,91 [0,63; 1,32] p=0,6236

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Emotionale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9498								
<60 ml/min	25/69 (36,2%)	35,94 [4,67; NA]	26/62 (41,9%)	6,31 [4,27; NA]	0,79 [0,39; 1,59] p=0,5055	0,86 [0,56; 1,33] p=0,5039	-5,70% [-22,40%; 11,00%] p=0,5037	0,75 [0,43; 1,31] p=0,3116
≥60 ml/min	51/126 (40,5%)	NA [11,86; NA]	56/131 (42,7%)	14,82 [3,78; NA]	0,91 [0,55; 1,50] p=0,7124	0,95 [0,71; 1,26] p=0,7121	-2,30% [-14,30%; 9,80%] p=0,7117	0,78 [0,53; 1,13] p=0,1891
Emotionale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,8445								
ja	53/140 (37,9%)	45,14 [11,86; NA]	55/137 (40,1%)	12,22 [3,91; NA]	0,91 [0,56; 1,47] p=0,6967	0,94 [0,70; 1,27] p=0,6962	-2,30% [-13,80%; 9,20%] p=0,6961	0,79 [0,54; 1,15] p=0,2181
nein	23/55 (41,8%)	47,70 [7,39; NA]	27/56 (48,2%)	11,53 [3,75; NA]	0,77 [0,36; 1,63] p=0,5002	0,87 [0,57; 1,31] p=0,4998	-6,40% [-24,90%; 12,10%] p=0,4973	0,74 [0,42; 1,30] p=0,2946
Emotionale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0882								
I	13/39 (33,3%)	NA [12,98; NA]	17/36 (47,2%)	3,75 [1,94; NA]	0,56 [0,22; 1,42] p=0,2231	0,71 [0,40; 1,24] p=0,2248	-13,90% [-35,90%; 8,10%] p=0,2163	0,40 [0,19; 0,83] p=0,0142
II	28/56 (50,0%)	17,61 [2,83; NA]	26/60 (43,3%)	11,53 [4,67; NA]	1,31 [0,63; 2,72] p=0,4739	1,15 [0,78; 1,71] p=0,4724	6,70% [-11,50%; 24,80%] p=0,4711	1,11 [0,65; 1,90] p=0,6946
III	7/19 (36,8%)	21,29 [3,48; NA]	10/18 (55,6%)	4,67 [1,08; NA]	0,47 [0,13; 1,74] p=0,2601	0,66 [0,32; 1,36] p=0,2630	-18,70% [-50,30%; 12,90%] p=0,2455	0,63 [0,24; 1,66] p=0,3491

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Emotionale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,1823								
anomal	4/11 (36,4%)	NA [3,48; NA]	8/15 (53,3%)	4,27 [1,97; NA]	0,50 [0,10; 2,46] p=0,4004	0,68 [0,27; 1,70] p=0,4114	-17,00% [-55,00%; 21,10%] p=0,3817	0,28 [0,08; 1,00] p=0,0492
normal	72/184 (39,1%)	45,14 [11,86; NA]	74/178 (41,6%)	14,82 [4,21; NA]	0,90 [0,59; 1,38] p=0,6362	0,94 [0,73; 1,21] p=0,6358	-2,40% [-12,50%; 7,70%] p=0,6357	0,83 [0,60; 1,14] p=0,2506
Emotionale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,7422								
ja	75/184 (40,8%)	47,70 [16,69; NA]	79/171 (46,2%)	11,53 [4,14; 58,58]	0,80 [0,53; 1,22] p=0,3023	0,88 [0,70; 1,12] p=0,3018	-5,40% [-15,70%; 4,90%] p=0,3011	0,76 [0,55; 1,04] p=0,0855
nein	1/11 (9,1%)	NA [1,02; NA]	3/22 (13,6%)	NA [1,94; NA]	0,63 [0,06; 6,91] p=0,7103	0,67 [0,08; 5,69] p=0,7109	-4,50% [-26,80%; 17,70%] p=0,6886	1,38 [0,14; 13,37] p=0,7820
Emotionale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,7843								
anomal	18/51 (35,3%)	NA [7,52; NA]	24/55 (43,6%)	11,53 [3,75; NA]	0,70 [0,32; 1,54] p=0,3825	0,81 [0,50; 1,30] p=0,3841	-8,30% [-26,90%; 10,20%] p=0,3779	0,68 [0,37; 1,26] p=0,2253
normal	17/44 (38,6%)	NA [3,98; NA]	27/52 (51,9%)	4,67 [3,75; 14,82]	0,58 [0,26; 1,32] p=0,1953	0,74 [0,47; 1,17] p=0,2030	-13,30% [-33,10%; 6,50%] p=0,1881	0,60 [0,32; 1,11] p=0,1029

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Emotionale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5297								
Hochrisiko	6/17 (35,3%)	NA [2,79; NA]	7/19 (36,8%)	4,80 [1,05; NA]	0,94 [0,24; 3,65] p=0,9242	0,96 [0,40; 2,29] p=0,9232	-1,50% [-33,00%; 29,90%] p=0,9230	0,62 [0,20; 1,88] p=0,3991
Standardrisiko	51/138 (37,0%)	NA [17,61; NA]	61/147 (41,5%)	14,00 [4,21; NA]	0,83 [0,51; 1,33] p=0,4337	0,89 [0,67; 1,19] p=0,4342	-4,50% [-15,90%; 6,80%] p=0,4321	0,74 [0,51; 1,08] p=0,1216
Emotionale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4842								
0	39/90 (43,3%)	35,48 [7,52; NA]	29/71 (40,8%)	23,92 [3,75; NA]	1,11 [0,59; 2,08] p=0,7517	1,06 [0,74; 1,53] p=0,7517	2,50% [-12,90%; 17,80%] p=0,7507	0,88 [0,55; 1,43] p=0,6080
≥1	37/105 (35,2%)	NA [7,39; NA]	53/122 (43,4%)	5,52 [3,91; 20,20]	0,71 [0,41; 1,21] p=0,2087	0,81 [0,58; 1,13] p=0,2124	-8,20% [-20,90%; 4,50%] p=0,2048	0,72 [0,47; 1,10] p=0,1242
Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	112/195 (57,4%)	4,73 [2,83; 17,02]	109/193 (56,5%)	3,75 [2,83; 4,76]	1,05 [0,70; 1,57] p=0,8101	1,02 [0,86; 1,21] p=0,8084	1,20% [-8,60%; 11,00%] p=0,8085	0,86 [0,66; 1,13] p=0,2794
Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2397								
männlich	65/108 (60,2%)	2,89 [1,97; 5,88]	67/117 (57,3%)	3,84 [2,83; 5,78]	1,13 [0,66; 1,92] p=0,6575	1,05 [0,84; 1,31] p=0,6565	2,90% [-9,90%; 15,80%] p=0,6565	1,02 [0,72; 1,44] p=0,8971

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	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	47/87 (54,0%)	15,87 [2,96; 39,69]	42/76 (55,3%)	2,89 [1,91; 4,86]	0,95 [0,51; 1,76] p=0,8743	0,98 [0,74; 1,29] p=0,8738	-1,20% [-16,60%; 14,10%] p=0,8739	0,72 [0,47; 1,11] p=0,1356
Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2195								
<65	63/108 (58,3%)	5,06 [2,83; 24,21]	45/97 (46,4%)	5,75 [3,52; 53,62]	1,62 [0,93; 2,81] p=0,0881	1,26 [0,96; 1,64] p=0,0924	11,90% [-1,70%; 25,50%] p=0,0852	1,05 [0,71; 1,55] p=0,8028
≥65	49/87 (56,3%)	3,75 [1,91; 12,26]	64/96 (66,7%)	2,76 [1,91; 3,98]	0,65 [0,35; 1,17] p=0,1516	0,84 [0,67; 1,07] p=0,1559	-10,30% [-24,40%; 3,70%] p=0,1491	0,76 [0,52; 1,11] p=0,1552
Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6788								
weiß	86/151 (57,0%)	5,06 [2,89; 22,21]	78/143 (54,5%)	3,98 [2,83; 5,78]	1,10 [0,70; 1,75] p=0,6783	1,04 [0,85; 1,28] p=0,6781	2,40% [-8,90%; 13,80%] p=0,6777	0,85 [0,62; 1,16] p=0,2963
asiatisch	19/30 (63,3%)	2,60 [1,12; 38,05]	22/34 (64,7%)	2,79 [1,91; 4,04]	0,94 [0,34; 2,62] p=0,9098	0,98 [0,68; 1,42] p=0,9092	-1,40% [-24,90%; 22,20%] p=0,9091	0,92 [0,50; 1,72] p=0,8029
andere	86/151 (57,0%)	5,06 [2,89; 22,21]	78/143 (54,5%)	3,98 [2,83; 5,78]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,85 [0,62; 1,16] p=0,2963
Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=NA								
>85 kg	19/37 (51,4%)	14,85 [2,37; NA]	21/45 (46,7%)	23,16 [5,58; NA]	1,21 [0,51; 2,88] p=0,6747	1,10 [0,71; 1,71] p=0,6719	4,70% [-17,00%; 26,40%] p=0,6725	1,20 [0,65; 2,24] p=0,5595

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
≤65 kg	36/62 (58,1%)	5,06 [2,17; 22,21]	44/74 (59,5%)	2,83 [1,94; 3,98]	0,94 [0,48; 1,87] p=0,8697	0,98 [0,74; 1,30] p=0,8694	-1,40% [-18,00%; 15,20%] p=0,8693	0,78 [0,49; 1,22] p=0,2684
>65 kg bis 85 kg	52/96 (54,2%)	13,01 [4,86; 24,21]	26/74 (35,1%)	28,55 [14,62; NA]	2,18 [1,17; 4,07] p=0,0138	1,54 [1,07; 2,21] p=0,0185	19,00% [4,30%; 33,80%] p=0,0115	0,98 [0,65; 1,47] p=0,9185
Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,6715								
I	26/47 (55,3%)	38,05 [3,75; 51,19]	24/43 (55,8%)	7,39 [2,79; 29,47]	0,98 [0,43; 2,25] p=0,9626	0,99 [0,69; 1,44] p=0,9624	-0,50% [-21,00%; 20,10%] p=0,9624	0,70 [0,40; 1,24] p=0,2196
II	43/76 (56,6%)	4,60 [1,97; 15,87]	45/80 (56,3%)	4,14 [2,92; 23,33]	1,01 [0,54; 1,91] p=0,9671	1,01 [0,76; 1,32] p=0,9670	0,30% [-15,20%; 15,90%] p=0,9670	1,04 [0,68; 1,59] p=0,8592
IIIa/IIIb	43/72 (59,7%)	2,83 [1,91; 4,80]	40/70 (57,1%)	1,94 [1,05; 2,83]	1,11 [0,57; 2,17] p=0,7560	1,04 [0,79; 1,38] p=0,7554	2,60% [-13,60%; 18,80%] p=0,7551	0,80 [0,52; 1,24] p=0,3162
Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,2720								
Liste A	84/147 (57,1%)	4,80 [2,83; 18,50]	85/146 (58,2%)	3,71 [2,83; 4,70]	0,96 [0,60; 1,52] p=0,8523	0,98 [0,81; 1,19] p=0,8521	-1,10% [-12,40%; 10,20%] p=0,8521	0,79 [0,58; 1,07] p=0,1309
Liste B	28/48 (58,3%)	2,96 [1,05; 40,84]	24/47 (51,1%)	4,63 [1,94; NA]	1,34 [0,60; 3,02] p=0,4790	1,14 [0,79; 1,65] p=0,4785	7,30% [-12,70%; 27,20%] p=0,4755	1,14 [0,65; 1,97] p=0,6500

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9643								
<60 ml/min	40/69 (58,0%)	2,00 [1,87; 5,78]	37/62 (59,7%)	2,79 [1,91; 4,86]	0,93 [0,46; 1,87] p=0,8436	0,97 [0,73; 1,29] p=0,8428	-1,70% [-18,60%; 15,20%] p=0,8429	0,89 [0,56; 1,40] p=0,6083
≥60 ml/min	72/126 (57,1%)	9,33 [3,61; 29,67]	72/131 (55,0%)	4,04 [2,83; 9,36]	1,09 [0,67; 1,79] p=0,7252	1,04 [0,84; 1,29] p=0,7247	2,20% [-10,00%; 14,30%] p=0,7246	0,86 [0,62; 1,20] p=0,3775
Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,4512								
ja	83/140 (59,3%)	2,89 [2,00; 5,52]	75/137 (54,7%)	2,86 [1,94; 4,63]	1,20 [0,75; 1,94] p=0,4461	1,08 [0,88; 1,33] p=0,4461	4,50% [-7,10%; 16,20%] p=0,4448	0,95 [0,69; 1,30] p=0,7377
nein	29/55 (52,7%)	29,67 [3,75; 60,06]	34/56 (60,7%)	4,70 [3,52; 11,53]	0,72 [0,34; 1,53] p=0,3979	0,87 [0,63; 1,21] p=0,3980	-8,00% [-26,40%; 10,40%] p=0,3943	0,67 [0,40; 1,11] p=0,1192
Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,7741								
I	19/39 (48,7%)	38,05 [2,86; NA]	17/36 (47,2%)	1,94 [1,22; 66,59]	1,06 [0,43; 2,63] p=0,8976	1,03 [0,64; 1,65] p=0,8970	1,50% [-21,10%; 24,10%] p=0,8969	0,74 [0,38; 1,45] p=0,3823
II	35/56 (62,5%)	3,75 [1,94; 29,67]	36/60 (60,0%)	4,63 [2,83; 9,40]	1,11 [0,53; 2,35] p=0,7834	1,04 [0,78; 1,39] p=0,7823	2,50% [-15,20%; 20,20%] p=0,7823	0,91 [0,56; 1,45] p=0,6789
III	11/19 (57,9%)	1,89 [0,99; 8,84]	15/18 (83,3%)	2,79 [1,02; 5,78]	0,28 [0,06; 1,28] p=0,0951	0,69 [0,45; 1,07] p=0,1012	-25,40% [-53,50%; 2,70%] p=0,0759	0,98 [0,45; 2,15] p=0,9678

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,3312								
anomal	6/11 (54,5%)	22,08 [1,05; NA]	9/15 (60,0%)	2,79 [1,02; NA]	0,80 [0,17; 3,86] p=0,7851	0,91 [0,46; 1,79] p=0,7834	-5,50% [-43,90%; 33,00%] p=0,7811	0,47 [0,15; 1,45] p=0,1877
normal	106/184 (57,6%)	4,67 [2,83; 15,87]	100/178 (56,2%)	3,75 [2,83; 4,76]	1,06 [0,70; 1,61] p=0,7840	1,02 [0,86; 1,23] p=0,7838	1,40% [-8,80%; 11,60%] p=0,7837	0,90 [0,69; 1,19] p=0,4662
Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,2359								
ja	109/184 (59,2%)	4,73 [2,83; 18,50]	104/171 (60,8%)	3,75 [2,79; 4,70]	0,94 [0,61; 1,43] p=0,7618	0,97 [0,82; 1,15] p=0,7613	-1,60% [-11,80%; 8,60%] p=0,7614	0,84 [0,64; 1,11] p=0,2179
nein	3/11 (27,3%)	3,71 [2,04; 12,26]	5/22 (22,7%)	NA [1,97; NA]	1,27 [0,24; 6,70] p=0,7773	1,20 [0,35; 4,13] p=0,7723	4,50% [-27,10%; 36,20%] p=0,7781	1,62 [0,38; 6,89] p=0,5155
Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,6977								
anomal	27/51 (52,9%)	8,84 [1,91; 60,06]	32/55 (58,2%)	4,63 [2,30; 9,40]	0,81 [0,38; 1,74] p=0,5891	0,91 [0,65; 1,28] p=0,5888	-5,20% [-24,20%; 13,70%] p=0,5870	0,79 [0,47; 1,33] p=0,3675
normal	27/44 (61,4%)	2,60 [1,12; 18,50]	32/52 (61,5%)	2,86 [1,91; 4,63]	0,99 [0,43; 2,27] p=0,9861	1,00 [0,73; 1,37] p=0,9860	-0,20% [-19,70%; 19,40%] p=0,9860	0,97 [0,58; 1,63] p=0,9106

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0694								
Hochrisiko	7/17 (41,2%)	NA [1,84; NA]	11/19 (57,9%)	1,91 [1,02; NA]	0,51 [0,14; 1,92] p=0,3234	0,71 [0,36; 1,41] p=0,3299	-16,70% [-49,00%; 15,50%] p=0,3096	0,48 [0,18; 1,24] p=0,1304
Standardrisiko	83/138 (60,1%)	3,75 [2,17; 9,33]	82/147 (55,8%)	3,75 [2,79; 5,75]	1,20 [0,75; 1,92] p=0,4568	1,08 [0,89; 1,31] p=0,4558	4,40% [-7,10%; 15,80%] p=0,4553	0,97 [0,71; 1,32] p=0,8443
Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,7375								
0	52/90 (57,8%)	18,50 [2,60; 40,84]	41/71 (57,7%)	3,75 [2,76; 7,39]	1,00 [0,53; 1,88] p=0,9968	1,00 [0,77; 1,31] p=0,9968	0,00% [-15,30%; 15,40%] p=0,9968	0,83 [0,55; 1,26] p=0,3927
≥1	60/105 (57,1%)	3,71 [2,04; 5,52]	68/122 (55,7%)	3,52 [2,76; 5,19]	1,06 [0,63; 1,79] p=0,8318	1,02 [0,81; 1,29] p=0,8313	1,40% [-11,50%; 14,30%] p=0,8314	0,92 [0,65; 1,31] p=0,6594
Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	114/195 (58,5%)	5,58 [4,14; 9,23]	111/193 (57,5%)	3,81 [2,83; 4,76]	1,04 [0,69; 1,55] p=0,8615	1,01 [0,86; 1,20] p=0,8610	0,90% [-9,00%; 10,70%] p=0,8611	0,85 [0,65; 1,11] p=0,2220
Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8210								
männlich	62/108 (57,4%)	5,58 [3,81; 10,68]	67/117 (57,3%)	4,67 [2,83; 10,91]	1,01 [0,59; 1,71] p=0,9828	1,00 [0,80; 1,26] p=0,9828	0,10% [-12,80%; 13,10%] p=0,9828	0,82 [0,58; 1,16] p=0,2683

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	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	52/87 (59,8%)	5,78 [2,79; 12,26]	44/76 (57,9%)	3,71 [1,97; 4,76]	1,08 [0,58; 2,02] p=0,8088	1,03 [0,80; 1,34] p=0,8085	1,90% [-13,30%; 17,00%] p=0,8082	0,80 [0,53; 1,20] p=0,2844
Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8006								
<65	64/108 (59,3%)	5,98 [3,81; 13,44]	54/97 (55,7%)	3,84 [2,79; 6,57]	1,16 [0,67; 2,02] p=0,6046	1,06 [0,84; 1,35] p=0,6048	3,60% [-10,00%; 17,10%] p=0,6036	0,81 [0,56; 1,17] p=0,2553
≥65	50/87 (57,5%)	5,52 [3,61; 7,85]	57/96 (59,4%)	3,81 [2,00; 5,78]	0,93 [0,51; 1,67] p=0,7946	0,97 [0,76; 1,24] p=0,7944	-1,90% [-16,20%; 12,40%] p=0,7941	0,86 [0,59; 1,26] p=0,4417
Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=NA								
asiatisch	16/30 (53,3%)	17,61 [1,91; NA]	24/34 (70,6%)	2,99 [1,91; 4,70]	0,48 [0,17; 1,33] p=0,1580	0,76 [0,51; 1,13] p=0,1684	-17,30% [-40,80%; 6,30%] p=0,1505	0,51 [0,27; 0,98] p=0,0420
andere	94/151 (62,3%)	5,55 [3,94; 7,52]	83/143 (58,0%)	3,75 [2,79; 5,82]	1,19 [0,75; 1,90] p=0,4619	1,07 [0,89; 1,29] p=0,4622	4,20% [-7,00%; 15,40%] p=0,4609	NA [NA; NA] NA
weiß	94/151 (62,3%)	5,55 [3,94; 7,52]	83/143 (58,0%)	3,75 [2,79; 5,82]	1,19 [0,75; 1,90] p=0,4619	1,07 [0,89; 1,29] p=0,4622	4,20% [-7,00%; 15,40%] p=0,4609	0,84 [0,62; 1,13] p=0,2393
Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=NA								
I	29/47 (61,7%)	14,85 [5,55; 41,36]	29/43 (67,4%)	2,86 [1,91; 6,31]	0,78 [0,33; 1,85] p=0,5720	0,92 [0,67; 1,24] p=0,5693	-5,70% [-25,50%; 14,00%] p=0,5686	0,58 [0,34; 0,98] p=0,0403

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
II	43/76 (56,6%)	6,28 [3,09; 13,34]	45/80 (56,3%)	4,67 [2,92; 11,07]	1,01 [0,54; 1,91] p=0,9671	1,01 [0,76; 1,32] p=0,9670	0,30% [-15,20%; 15,90%] p=0,9670	0,94 [0,62; 1,43] p=0,7715
IIIa/IIIb	42/72 (58,3%)	3,75 [2,04; 5,58]	37/70 (52,9%)	2,99 [1,94; 5,82]	1,25 [0,64; 2,42] p=0,5129	1,10 [0,82; 1,48] p=0,5126	5,50% [-10,80%; 21,80%] p=0,5108	0,89 [0,57; 1,40] p=0,6226
Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0104								
Liste A	90/147 (61,2%)	5,52 [3,75; 9,17]	79/146 (54,1%)	4,67 [2,99; 6,57]	1,34 [0,84; 2,13] p=0,2186	1,13 [0,93; 1,38] p=0,2194	7,10% [-4,20%; 18,40%] p=0,2166	0,99 [0,73; 1,34] p=0,9506
Liste B	24/48 (50,0%)	7,42 [2,79; NA]	32/47 (68,1%)	1,97 [1,91; 4,21]	0,47 [0,20; 1,08] p=0,0747	0,73 [0,52; 1,04] p=0,0786	-18,10% [-37,50%; 1,30%] p=0,0682	0,49 [0,28; 0,84] p=0,0101
Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7997								
<60 ml/min	41/69 (59,4%)	4,27 [2,20; 12,26]	36/62 (58,1%)	3,75 [1,97; 5,82]	1,06 [0,53; 2,12] p=0,8754	1,02 [0,77; 1,36] p=0,8751	1,40% [-15,50%; 18,20%] p=0,8749	0,85 [0,55; 1,34] p=0,4973
≥60 ml/min	73/126 (57,9%)	6,28 [4,63; 11,11]	75/131 (57,3%)	3,91 [2,83; 6,31]	1,03 [0,63; 1,69] p=0,9118	1,01 [0,82; 1,25] p=0,9116	0,70% [-11,40%; 12,80%] p=0,9116	0,81 [0,58; 1,12] p=0,2012
Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,5538								
ja	80/140 (57,1%)	4,73 [3,06; 6,28]	74/137 (54,0%)	3,75 [2,83; 4,70]	1,14 [0,71; 1,82] p=0,6010	1,06 [0,86; 1,31] p=0,6007	3,10% [-8,60%; 14,80%] p=0,6002	0,88 [0,64; 1,21] p=0,4358

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
nein	34/55 (61,8%)	12,26 [5,55; 29,83]	37/56 (66,1%)	4,67 [2,79; 6,31]	0,83 [0,38; 1,81] p=0,6423	0,94 [0,71; 1,24] p=0,6413	-4,30% [-22,10%; 13,60%] p=0,6405	0,72 [0,45; 1,15] p=0,1667
Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,1723								
I	23/39 (59,0%)	7,42 [1,94; 13,44]	22/36 (61,1%)	1,97 [1,94; 6,08]	0,92 [0,36; 2,31] p=0,8513	0,96 [0,67; 1,40] p=0,8502	-2,10% [-24,30%; 20,00%] p=0,8502	0,68 [0,38; 1,22] p=0,1927
II	35/56 (62,5%)	5,58 [3,61; 29,67]	34/60 (56,7%)	5,82 [2,92; 30,42]	1,27 [0,61; 2,68] p=0,5243	1,10 [0,82; 1,49] p=0,5224	5,80% [-12,00%; 23,70%] p=0,5214	0,88 [0,55; 1,42] p=0,5949
III	8/19 (42,1%)	7,75 [2,00; NA]	15/18 (83,3%)	2,83 [0,99; 4,67]	0,14 [0,03; 0,68] p=0,0108	0,51 [0,29; 0,89] p=0,0181	-41,20% [-69,30%; -13,10%] p=0,0040	0,37 [0,16; 0,90] p=0,0271
Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,2643								
anomal	8/11 (72,7%)	15,52 [0,95; 41,36]	11/15 (73,3%)	2,99 [1,97; 4,27]	0,97 [0,17; 5,59] p=0,9731	0,99 [0,62; 1,59] p=0,9726	-0,60% [-35,20%; 33,90%] p=0,9726	0,40 [0,15; 1,05] p=0,0637
normal	106/184 (57,6%)	5,55 [3,81; 7,62]	100/178 (56,2%)	3,84 [2,83; 6,24]	1,06 [0,70; 1,61] p=0,7840	1,02 [0,86; 1,23] p=0,7838	1,40% [-8,80%; 11,60%] p=0,7837	0,86 [0,66; 1,14] p=0,3004
Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,8924								
ja	112/184 (60,9%)	5,58 [3,94; 9,17]	106/171 (62,0%)	3,81 [2,86; 4,76]	0,95 [0,62; 1,46] p=0,8290	0,98 [0,83; 1,16] p=0,8286	-1,10% [-11,30%; 9,00%] p=0,8287	0,82 [0,63; 1,07] p=0,1391

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
nein	2/11 (18,2%)	8,90 [5,55; 12,26]	5/22 (22,7%)	2,83 [1,94; NA]	0,76 [0,12; 4,70] p=0,7668	0,80 [0,18; 3,48] p=0,7663	-4,50% [-33,30%; 24,20%] p=0,7566	0,66 [0,12; 3,73] p=0,6390
Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,4139								
anomal	30/51 (58,8%)	7,85 [2,86; 17,61]	31/55 (56,4%)	5,82 [2,79; 30,42]	1,11 [0,51; 2,39] p=0,7989	1,04 [0,75; 1,45] p=0,7978	2,50% [-16,40%; 21,30%] p=0,7978	0,98 [0,59; 1,63] p=0,9470
normal	24/44 (54,5%)	5,58 [2,20; 63,24]	31/52 (59,6%)	3,91 [2,76; 6,31]	0,81 [0,36; 1,83] p=0,6187	0,92 [0,64; 1,30] p=0,6191	-5,10% [-24,90%; 14,80%] p=0,6168	0,75 [0,44; 1,28] p=0,2894
Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0192								
Hochrisiko	9/17 (52,9%)	12,26 [1,91; NA]	13/19 (68,4%)	2,92 [0,95; 4,76]	0,52 [0,13; 2,02] p=0,3483	0,77 [0,45; 1,33] p=0,3540	-15,50% [-47,10%; 16,10%] p=0,3373	0,32 [0,13; 0,81] p=0,0169
Standardrisiko	82/138 (59,4%)	5,58 [3,61; 9,23]	82/147 (55,8%)	4,27 [2,92; 6,57]	1,16 [0,72; 1,86] p=0,5353	1,06 [0,87; 1,30] p=0,5344	3,60% [-7,80%; 15,10%] p=0,5342	0,92 [0,67; 1,25] p=0,5824
Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,4334								
0	51/90 (56,7%)	10,68 [5,58; 33,91]	44/71 (62,0%)	4,67 [2,83; 11,07]	0,80 [0,42; 1,51] p=0,4981	0,91 [0,71; 1,18] p=0,4942	-5,30% [-20,50%; 9,90%] p=0,4951	0,73 [0,49; 1,10] p=0,1333
≥1	63/105 (60,0%)	4,63 [2,76; 5,58]	67/122 (54,9%)	2,92 [2,43; 4,70]	1,23 [0,73; 2,09] p=0,4413	1,09 [0,87; 1,37] p=0,4390	5,10% [-7,80%; 18,00%] p=0,4391	0,93 [0,66; 1,32] p=0,6970

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	125/195 (64,1%)	2,79 [1,94; 3,09]	114/193 (59,1%)	2,86 [1,97; 3,75]	1,25 [0,83; 1,89] p=0,2810	1,09 [0,93; 1,27] p=0,2813	5,30% [-4,30%; 14,90%] p=0,2812	1,09 [0,84; 1,41] p=0,5205
Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2622								
männlich	72/108 (66,7%)	2,10 [1,48; 3,06]	70/117 (59,8%)	3,09 [1,94; 4,24]	1,34 [0,78; 2,31] p=0,2893	1,11 [0,91; 1,36] p=0,2879	6,80% [-5,70%; 19,40%] p=0,2863	1,18 [0,85; 1,65] p=0,3163
weiblich	53/87 (60,9%)	3,06 [1,97; 4,70]	44/76 (57,9%)	2,79 [1,91; 3,75]	1,13 [0,61; 2,12] p=0,6956	1,05 [0,81; 1,36] p=0,6956	3,00% [-12,10%; 18,10%] p=0,6948	0,89 [0,60; 1,34] p=0,5857
Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0509								
<65	71/108 (65,7%)	2,83 [1,87; 4,43]	48/97 (49,5%)	4,14 [2,86; 11,53]	1,96 [1,12; 3,44] p=0,0188	1,33 [1,04; 1,69] p=0,0219	16,30% [2,90%; 29,60%] p=0,0173	1,38 [0,96; 2,00] p=0,0846
≥65	54/87 (62,1%)	2,79 [1,91; 3,48]	66/96 (68,8%)	1,91 [1,08; 2,83]	0,74 [0,40; 1,37] p=0,3435	0,90 [0,73; 1,12] p=0,3458	-6,70% [-20,50%; 7,10%] p=0,3420	0,83 [0,58; 1,19] p=0,3146
Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0393								
≤65 kg	36/62 (58,1%)	4,67 [2,60; 22,64]	45/74 (60,8%)	2,79 [1,38; 3,71]	0,89 [0,45; 1,77] p=0,7461	0,95 [0,72; 1,26] p=0,7460	-2,70% [-19,30%; 13,80%] p=0,7453	0,72 [0,46; 1,12] p=0,1498

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>65 kg bis 85 kg	64/96 (66,7%)	1,97 [1,81; 2,83]	38/74 (51,4%)	3,81 [2,79; 13,44]	1,90 [1,02; 3,53] p=0,0439	1,30 [1,00; 1,69] p=0,0518	15,30% [0,50%; 30,10%] p=0,0423	1,56 [1,05; 2,34] p=0,0291
>85 kg	25/37 (67,6%)	2,00 [1,08; 40,38]	31/45 (68,9%)	2,14 [1,84; 4,24]	0,94 [0,37; 2,39] p=0,8988	0,98 [0,73; 1,32] p=0,8984	-1,30% [-21,60%; 18,90%] p=0,8983	0,85 [0,49; 1,47] p=0,5638
Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=NA								
I	20/47 (42,6%)	NA [9,23; NA]	15/43 (34,9%)	NA [16,30; NA]	1,38 [0,59; 3,25] p=0,4585	1,22 [0,72; 2,06] p=0,4593	7,70% [-12,40%; 27,70%] p=0,4538	NA [NA; NA] NA
IIIa/IIIb	43/72 (59,7%)	2,79 [1,91; 4,67]	36/70 (51,4%)	2,14 [1,22; 4,67]	1,40 [0,72; 2,72] p=0,3217	1,16 [0,86; 1,56] p=0,3227	8,30% [-8,00%; 24,60%] p=0,3184	1,06 [0,68; 1,66] p=0,7868
II	51/76 (67,1%)	2,53 [1,81; 3,02]	47/80 (58,8%)	3,68 [2,79; 3,84]	1,43 [0,74; 2,75] p=0,2820	1,14 [0,90; 1,46] p=0,2812	8,40% [-6,70%; 23,50%] p=0,2781	1,30 [0,87; 1,93] p=0,1967
Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,0248								
Liste A	97/147 (66,0%)	2,60 [1,94; 3,06]	82/146 (56,2%)	3,68 [2,79; 4,24]	1,51 [0,94; 2,43] p=0,0852	1,18 [0,98; 1,41] p=0,0867	9,80% [-1,30%; 20,90%] p=0,0831	1,24 [0,92; 1,67] p=0,1515
Liste B	28/48 (58,3%)	4,01 [1,08; 40,38]	32/47 (68,1%)	1,84 [1,05; 2,83]	0,66 [0,28; 1,52] p=0,3271	0,86 [0,63; 1,17] p=0,3268	-9,80% [-29,00%; 9,50%] p=0,3218	0,69 [0,42; 1,16] p=0,1636

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9463								
<60 ml/min	40/69 (58,0%)	1,97 [1,81; 3,48]	35/62 (56,5%)	2,79 [1,15; 13,37]	1,06 [0,53; 2,13] p=0,8612	1,03 [0,76; 1,38] p=0,8608	1,50% [-15,50%; 18,50%] p=0,8607	1,06 [0,67; 1,67] p=0,8029
≥60 ml/min	85/126 (67,5%)	2,83 [1,94; 4,14]	79/131 (60,3%)	2,89 [1,97; 3,78]	1,36 [0,82; 2,27] p=0,2337	1,12 [0,93; 1,34] p=0,2334	7,20% [-4,60%; 18,90%] p=0,2311	1,05 [0,77; 1,43] p=0,7663
Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,5956								
ja	87/140 (62,1%)	2,83 [1,97; 3,48]	77/137 (56,2%)	2,83 [1,94; 3,78]	1,28 [0,79; 2,07] p=0,3155	1,11 [0,91; 1,35] p=0,3161	5,90% [-5,60%; 17,50%] p=0,3139	1,01 [0,75; 1,38] p=0,9265
nein	38/55 (69,1%)	1,87 [1,08; 4,70]	37/56 (66,1%)	3,71 [1,94; 6,44]	1,15 [0,52; 2,54] p=0,7352	1,05 [0,81; 1,35] p=0,7341	3,00% [-14,40%; 20,40%] p=0,7338	1,13 [0,72; 1,78] p=0,5952
Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,0489								
I	26/39 (66,7%)	2,86 [1,08; 4,70]	21/36 (58,3%)	1,94 [1,08; 4,67]	1,43 [0,56; 3,65] p=0,4590	1,14 [0,80; 1,63] p=0,4600	8,30% [-13,50%; 30,20%] p=0,4551	0,89 [0,50; 1,58] p=0,6864
II	43/56 (76,8%)	1,87 [1,08; 2,10]	35/60 (58,3%)	3,75 [2,79; 11,53]	2,36 [1,06; 5,29] p=0,0351	1,32 [1,02; 1,70] p=0,0367	18,50% [1,80%; 35,10%] p=0,0300	1,80 [1,15; 2,82] p=0,0108
III	9/19 (47,4%)	3,27 [1,02; NA]	14/18 (77,8%)	2,00 [0,99; 23,95]	0,26 [0,06; 1,07] p=0,0601	0,61 [0,36; 1,04] p=0,0690	-30,40% [-60,00%; -0,90%] p=0,0437	0,66 [0,28; 1,53] p=0,3329

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,3754								
anomal	7/11 (63,6%)	17,61 [0,95; NA]	8/15 (53,3%)	4,67 [0,95; NA]	1,53 [0,31; 7,53] p=0,6064	1,19 [0,62; 2,29] p=0,5948	10,30% [-27,70%; 48,30%] p=0,5953	0,52 [0,17; 1,61] p=0,2534
normal	118/184 (64,1%)	2,60 [1,91; 3,06]	106/178 (59,6%)	2,86 [1,97; 3,75]	1,21 [0,79; 1,86] p=0,3704	1,08 [0,92; 1,27] p=0,3709	4,60% [-5,40%; 14,60%] p=0,3694	1,10 [0,84; 1,43] p=0,4905
Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,7164								
ja	123/184 (66,8%)	2,83 [1,94; 3,32]	105/171 (61,4%)	2,86 [2,00; 3,84]	1,27 [0,82; 1,96] p=0,2856	1,09 [0,93; 1,27] p=0,2872	5,40% [-4,50%; 15,40%] p=0,2847	1,07 [0,82; 1,39] p=0,6256
nein	2/11 (18,2%)	1,02 [0,95; NA]	9/22 (40,9%)	1,94 [1,05; 2,89]	0,32 [0,06; 1,85] p=0,1986	0,44 [0,12; 1,72] p=0,2392	-22,70% [-53,40%; 8,00%] p=0,1466	1,19 [0,25; 5,72] p=0,8257
Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,4446								
anomal	33/51 (64,7%)	2,83 [1,08; 17,61]	36/55 (65,5%)	2,86 [1,91; 3,81]	0,97 [0,43; 2,15] p=0,9359	0,99 [0,75; 1,31] p=0,9356	-0,70% [-18,90%; 17,40%] p=0,9356	0,90 [0,56; 1,46] p=0,6713
normal	27/44 (61,4%)	1,94 [1,08; 16,53]	29/52 (55,8%)	3,71 [2,00; 6,44]	1,26 [0,56; 2,85] p=0,5816	1,10 [0,79; 1,54] p=0,5782	5,60% [-14,10%; 25,30%] p=0,5784	1,32 [0,78; 2,23] p=0,3061

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3815								
Hochrisiko	9/17 (52,9%)	2,35 [0,99; NA]	10/19 (52,6%)	1,69 [0,95; NA]	1,01 [0,27; 3,75] p=0,9854	1,01 [0,54; 1,87] p=0,9852	0,30% [-32,40%; 33,00%] p=0,9852	0,93 [0,38; 2,30] p=0,8781
Standardrisiko	89/138 (64,5%)	2,76 [1,91; 3,48]	84/147 (57,1%)	3,09 [2,00; 4,14]	1,36 [0,84; 2,20] p=0,2050	1,13 [0,94; 1,36] p=0,2044	7,30% [-4,00%; 18,70%] p=0,2025	1,15 [0,85; 1,55] p=0,3642
Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,3320								
0	64/90 (71,1%)	2,00 [1,87; 3,06]	43/71 (60,6%)	3,75 [1,91; 6,31]	1,60 [0,83; 3,10] p=0,1606	1,17 [0,93; 1,48] p=0,1699	10,50% [-4,20%; 25,30%] p=0,1604	1,19 [0,81; 1,75] p=0,3789
≥1	61/105 (58,1%)	2,89 [1,91; 4,67]	71/122 (58,2%)	2,83 [1,94; 3,78]	1,00 [0,59; 1,69] p=0,9877	1,00 [0,80; 1,25] p=0,9877	-0,10% [-13,00%; 12,80%] p=0,9877	0,95 [0,67; 1,33] p=0,7508

SF-36v2 Summenskalen MCS und PCS

Anhang 4-I Tabelle 4-16: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *SF-36v2 Summenskalen MCS und PCS*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
MCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte								
MCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	76/195 (39,0%)	47,74 [18,56; NA]	61/193 (31,6%)	NA [20,20; NA]	1,36 [0,90; 2,05] p=0,1469	1,22 [0,93; 1,61] p=0,1515	7,00% [-2,50%; 16,60%] p=0,1487	1,02 [0,73; 1,44] p=0,8887
MCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3324								
männlich	35/108 (32,4%)	NA [35,84; NA]	36/117 (30,8%)	NA [16,79; NA]	1,08 [0,61; 1,89] p=0,7921	1,05 [0,72; 1,55] p=0,7916	1,60% [-10,50%; 13,80%] p=0,7917	0,93 [0,58; 1,48] p=0,7610
weiblich	41/87 (47,1%)	22,44 [8,21; 53,32]	25/76 (32,9%)	34,66 [18,63; NA]	1,82 [0,96; 3,44] p=0,0656	1,43 [0,97; 2,12] p=0,0713	14,20% [-0,70%; 29,10%] p=0,0610	1,20 [0,73; 1,98] p=0,4736
MCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1240								
<65	40/108 (37,0%)	60,75 [35,84; NA]	31/97 (32,0%)	NA [12,95; NA]	1,25 [0,70; 2,23] p=0,4466	1,16 [0,79; 1,70] p=0,4475	5,10% [-7,90%; 18,10%] p=0,4440	0,85 [0,53; 1,37] p=0,5053
≥65	36/87 (41,4%)	12,95 [7,33; NA]	30/96 (31,3%)	34,66 [20,20; NA]	1,55 [0,85; 2,85] p=0,1553	1,32 [0,90; 1,95] p=0,1562	10,10% [-3,80%; 24,00%] p=0,1531	1,40 [0,86; 2,27] p=0,1754

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
MCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6628								
asiatisch	13/30 (43,3%)	53,32 [9,27; NA]	12/34 (35,3%)	34,66 [5,55; NA]	1,40 [0,51; 3,84] p=0,5140	1,23 [0,67; 2,26] p=0,5111	8,00% [-15,90%; 32,00%] p=0,5102	0,87 [0,39; 1,94] p=0,7322
andere	3/14 (21,4%)	NA [0,99; NA]	7/16 (43,8%)	6,34 [2,10; NA]	0,35 [0,07; 1,76] p=0,2033	0,49 [0,16; 1,54] p=0,2224	-22,30% [-54,80%; 10,10%] p=0,1776	0,67 [0,17; 2,60] p=0,5605
MCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=NA								
>65 kg bis 85 kg	33/96 (34,4%)	NA [18,56; NA]	24/74 (32,4%)	38,57 [11,07; NA]	1,09 [0,57; 2,08] p=0,7908	1,06 [0,69; 1,63] p=0,7907	1,90% [-12,30%; 16,20%] p=0,7898	NA [NA; NA] NA
≤65 kg	33/96 (34,4%)	NA [18,56; NA]	24/74 (32,4%)	38,57 [11,07; NA]	1,09 [0,57; 2,08] p=0,7908	1,06 [0,69; 1,63] p=0,7907	1,90% [-12,30%; 16,20%] p=0,7898	0,83 [0,49; 1,42] p=0,5037
>85 kg	16/37 (43,2%)	40,41 [6,28; NA]	19/45 (42,2%)	6,50 [2,89; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,95 [0,43; 2,09] p=0,8935
MCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,4430								
Mayo-Stadium I	17/47 (36,2%)	60,75 [18,56; NA]	17/43 (39,5%)	38,57 [4,73; NA]	0,87 [0,37; 2,03] p=0,7436	0,92 [0,54; 1,55] p=0,7422	-3,40% [-23,40%; 16,70%] p=0,7423	0,74 [0,38; 1,46] p=0,3846
Mayo-Stadium II	17/47 (36,2%)	60,75 [18,56; NA]	17/43 (39,5%)	38,57 [4,73; NA]	0,87 [0,37; 2,03] p=0,7436	0,92 [0,54; 1,55] p=0,7422	-3,40% [-23,40%; 16,70%] p=0,7423	0,74 [0,38; 1,46] p=0,3846

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Mayo-Stadium IIIa/IIIb	32/72 (44,4%)	12,95 [3,78; 53,32]	19/70 (27,1%)	20,20 [8,38; NA]	2,15 [1,06; 4,33] p=0,0323	1,64 [1,03; 2,60] p=0,0367	17,30% [1,80%; 32,80%] p=0,0287	1,33 [0,75; 2,37] p=0,3247
MCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,7977								
Liste A	58/147 (39,5%)	38,77 [15,01; NA]	44/146 (30,1%)	NA [16,79; NA]	1,51 [0,93; 2,45] p=0,0947	1,31 [0,95; 1,80] p=0,0967	9,30% [-1,50%; 20,20%] p=0,0924	1,05 [0,71; 1,56] p=0,8032
Liste B	18/48 (37,5%)	NA [7,33; NA]	17/47 (36,2%)	38,57 [19,12; NA]	1,06 [0,46; 2,44] p=0,8937	1,04 [0,61; 1,76] p=0,8932	1,30% [-18,10%; 20,70%] p=0,8931	0,97 [0,50; 1,89] p=0,9341
MCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=NA								
<60 ml/min	31/69 (44,9%)	9,27 [3,78; 45,80]	16/62 (25,8%)	NA [18,63; NA]	2,35 [1,12; 4,92] p=0,0232	1,74 [1,06; 2,86] p=0,0286	19,10% [3,10%; 35,10%] p=0,0193	1,80 [0,98; 3,31] p=0,0576
≥60 ml/min	45/126 (35,7%)	NA [27,89; NA]	45/131 (34,4%)	38,57 [16,79; NA]	1,06 [0,64; 1,77] p=0,8192	1,04 [0,74; 1,45] p=0,8189	1,40% [-10,30%; 13,00%] p=0,8189	0,81 [0,53; 1,22] p=0,3095
MCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,7249								
ja	55/140 (39,3%)	38,21 [9,66; NA]	40/137 (29,2%)	34,66 [18,63; NA]	1,57 [0,95; 2,59] p=0,0775	1,35 [0,96; 1,88] p=0,0800	10,10% [-1,00%; 21,20%] p=0,0751	1,07 [0,71; 1,61] p=0,7442
nein	21/55 (38,2%)	60,75 [14,29; NA]	21/56 (37,5%)	NA [11,79; NA]	1,03 [0,48; 2,22] p=0,9412	1,02 [0,63; 1,64] p=0,9410	0,70% [-17,40%; 18,70%] p=0,9410	0,94 [0,51; 1,73] p=0,8463

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
MCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,5945								
I	14/39 (35,9%)	NA [9,30; NA]	10/36 (27,8%)	NA [6,64; NA]	1,46 [0,55; 3,88] p=0,4544	1,29 [0,66; 2,53] p=0,4554	8,10% [-12,90%; 29,10%] p=0,4484	1,00 [0,44; 2,26] p=0,9942
II	26/56 (46,4%)	38,21 [9,27; NA]	17/60 (28,3%)	NA [22,11; NA]	2,19 [1,02; 4,73] p=0,0447	1,64 [1,00; 2,68] p=0,0487	18,10% [0,80%; 35,40%] p=0,0408	1,39 [0,75; 2,58] p=0,2914
III	7/19 (36,8%)	NA [1,87; NA]	9/18 (50,0%)	18,63 [1,91; NA]	0,58 [0,16; 2,17] p=0,4257	0,74 [0,35; 1,56] p=0,4238	-13,20% [-44,80%; 18,50%] p=0,4157	0,91 [0,34; 2,44] p=0,8432
MCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=NA								
anomal	5/11 (45,5%)	34,14 [0,95; NA]	6/15 (40,0%)	NA [1,02; NA]	1,25 [0,26; 6,03] p=0,7851	1,14 [0,46; 2,78] p=0,7798	5,50% [-33,00%; 43,90%] p=0,7811	1,14 [0,34; 3,82] p=0,8363
normal	71/184 (38,6%)	47,74 [16,62; NA]	55/178 (30,9%)	NA [22,11; NA]	1,41 [0,91; 2,17] p=0,1253	1,25 [0,94; 1,66] p=0,1271	7,70% [-2,10%; 17,50%] p=0,1232	1,06 [0,74; 1,51] p=0,7572
MCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9776								
ja	76/184 (41,3%)	47,74 [16,62; NA]	58/171 (33,9%)	NA [20,20; NA]	1,37 [0,89; 2,11] p=0,1520	1,22 [0,93; 1,60] p=0,1542	7,40% [-2,70%; 17,40%] p=0,1497	1,06 [0,75; 1,49] p=0,7454
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/22 (13,6%)	NA [1,94; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-13,60% [-28,00%; 0,70%] p=0,0623	NA [NA; NA] p=0,9970

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
MCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,9795								
anomal	20/51 (39,2%)	38,77 [13,63; NA]	15/55 (27,3%)	NA [16,79; NA]	1,72 [0,76; 3,90] p=0,1935	1,44 [0,83; 2,49] p=0,1959	11,90% [-5,90%; 29,80%] p=0,1894	1,19 [0,61; 2,33] p=0,6115
normal	17/44 (38,6%)	60,75 [8,35; NA]	15/52 (28,8%)	NA [11,79; NA]	1,55 [0,66; 3,65] p=0,3132	1,34 [0,76; 2,36] p=0,3120	9,80% [-9,10%; 28,70%] p=0,3109	1,15 [0,57; 2,33] p=0,7003
MCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9172								
Hochrisiko	5/17 (29,4%)	NA [3,71; NA]	4/19 (21,1%)	31,57 [5,36; NA]	1,56 [0,34; 7,13] p=0,5686	1,40 [0,45; 4,37] p=0,5655	8,40% [-20,00%; 36,70%] p=0,5637	1,02 [0,27; 3,84] p=0,9770
Standardrisiko	55/138 (39,9%)	38,77 [15,01; NA]	47/147 (32,0%)	NA [18,63; NA]	1,41 [0,87; 2,29] p=0,1661	1,25 [0,91; 1,70] p=0,1668	7,90% [-3,20%; 19,00%] p=0,1646	1,04 [0,70; 1,54] p=0,8329
MCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,6279								
0	31/90 (34,4%)	NA [45,80; NA]	21/71 (29,6%)	NA [19,12; NA]	1,25 [0,64; 2,44] p=0,5133	1,17 [0,74; 1,84] p=0,5147	4,90% [-9,60%; 19,30%] p=0,5094	0,98 [0,56; 1,71] p=0,9427
≥1	45/105 (42,9%)	16,62 [8,35; NA]	40/122 (32,8%)	31,57 [16,79; NA]	1,54 [0,90; 2,64] p=0,1189	1,31 [0,93; 1,83] p=0,1189	10,10% [-2,50%; 22,70%] p=0,1175	1,16 [0,75; 1,77] p=0,5066

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte								
PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	63/195 (32,3%)	65,58 [41,17; NA]	34/193 (17,6%)	NA [NA; NA]	2,23 [1,38; 3,60] p=0,0009	1,82 [1,27; 2,62] p=0,0012	14,60% [6,10%; 23,10%] p=0,0007	1,67 [1,09; 2,55] p=0,0175
PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9206								
männlich	32/108 (29,6%)	NA [29,37; NA]	20/117 (17,1%)	NA [54,21; NA]	2,04 [1,08; 3,85] p=0,0262	1,73 [1,06; 2,84] p=0,0290	12,50% [1,50%; 23,50%] p=0,0253	1,61 [0,92; 2,82] p=0,0942
weiblich	31/87 (35,6%)	65,58 [13,40; NA]	14/76 (18,4%)	NA [43,89; NA]	2,45 [1,19; 5,07] p=0,0145	1,93 [1,11; 3,36] p=0,0189	17,20% [3,90%; 30,50%] p=0,0113	1,70 [0,90; 3,20] p=0,1003
PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8419								
<65	39/108 (36,1%)	65,58 [29,37; NA]	17/97 (17,5%)	NA [54,21; NA]	2,66 [1,38; 5,12] p=0,0029	2,06 [1,25; 3,40] p=0,0045	18,60% [6,80%; 30,40%] p=0,0020	1,74 [0,98; 3,07] p=0,0581
≥65	24/87 (27,6%)	NA [16,62; NA]	17/96 (17,7%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,88; 3,58] p=0,1105	1,56 [0,90; 2,70] p=0,1138	9,90% [-2,20%; 22,00%] p=0,1097	1,64 [0,88; 3,06] p=0,1173
PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=NA								
andere	4/14 (28,6%)	21,39 [5,62; 29,37]	4/16 (25,0%)	33,68 [3,71; NA]	1,20 [0,24; 6,07] p=0,8282	1,14 [0,35; 3,74] p=0,8253	3,60% [-28,20%; 35,40%] p=0,8257	2,18 [0,49; 9,79] p=0,3088

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
weiß	49/151 (32,5%)	65,58 [41,17; NA]	26/143 (18,2%)	NA [NA; NA]	2,16 [1,25; 3,73] p=0,0051	1,78 [1,18; 2,71] p=0,0065	14,30% [4,50%; 24,10%] p=0,0043	1,61 [1,00; 2,59] p=0,0502
asiatisch	10/30 (33,3%)	NA [16,53; NA]	4/34 (11,8%)	NA [28,39; NA]	3,75 [1,03; 13,63] p=0,0388	2,83 [0,99; 8,10] p=0,0520	21,60% [1,50%; 41,60%] p=0,0350	2,29 [0,71; 7,33] p=0,1644
PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,8644								
≤65 kg	37/96 (38,5%)	64,39 [5,62; NA]	28/74 (37,8%)	40,80 [4,73; NA]	1,03 [0,55; 1,92] p=0,9256	1,02 [0,69; 1,50] p=0,9255	0,70% [-14,00%; 15,40%] p=0,9254	0,93 [0,57; 1,52] p=0,7763
>65 kg bis 85 kg	28/96 (29,2%)	65,58 [42,22; NA]	11/74 (14,9%)	NA [NA; NA]	2,36 [1,08; 5,13] p=0,0284	1,96 [1,05; 3,68] p=0,0354	14,30% [2,10%; 26,50%] p=0,0214	1,68 [0,83; 3,39] p=0,1453
>85 kg	10/37 (27,0%)	NA [23,95; NA]	8/45 (17,8%)	NA [54,21; NA]	1,71 [0,60; 4,91] p=0,3169	1,52 [0,67; 3,46] p=0,3177	9,20% [-8,90%; 27,40%] p=0,3180	1,48 [0,58; 3,75] p=0,4101
PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,8017								
I	14/47 (29,8%)	NA [27,73; NA]	8/43 (18,6%)	NA [54,21; NA]	1,86 [0,69; 5,00] p=0,2201	1,60 [0,75; 3,44] p=0,2272	11,20% [-6,30%; 28,70%] p=0,2104	1,48 [0,62; 3,54] p=0,3734
II	14/47 (29,8%)	NA [27,73; NA]	8/43 (18,6%)	NA [54,21; NA]	1,86 [0,69; 5,00] p=0,2201	1,60 [0,75; 3,44] p=0,2272	11,20% [-6,30%; 28,70%] p=0,2104	1,48 [0,62; 3,54] p=0,3734

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
IIIa/IIIb	26/72 (36,1%)	29,37 [12,95; NA]	10/70 (14,3%)	NA [24,02; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,99 [0,95; 4,17] p=0,0677
PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,7927								
Liste A	44/147 (29,9%)	65,58 [50,20; NA]	22/146 (15,1%)	NA [NA; NA]	2,41 [1,35; 4,28] p=0,0024	1,99 [1,26; 3,14] p=0,0033	14,90% [5,50%; 24,30%] p=0,0020	1,74 [1,04; 2,91] p=0,0337
Liste B	19/48 (39,6%)	41,17 [15,18; NA]	12/47 (25,5%)	NA [43,89; NA]	1,91 [0,80; 4,58] p=0,1463	1,55 [0,85; 2,83] p=0,1523	14,10% [-4,60%; 32,70%] p=0,1392	1,56 [0,76; 3,22] p=0,2262
PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7911								
<60 ml/min	22/69 (31,9%)	65,58 [7,36; NA]	13/62 (21,0%)	NA [54,21; NA]	1,76 [0,80; 3,90] p=0,1602	1,52 [0,84; 2,75] p=0,1665	10,90% [-4,00%; 25,90%] p=0,1525	1,56 [0,78; 3,13] p=0,2067
≥60 ml/min	41/126 (32,5%)	NA [42,22; NA]	21/131 (16,0%)	NA [NA; NA]	2,53 [1,39; 4,59] p=0,0020	2,03 [1,27; 3,23] p=0,0029	16,50% [6,20%; 26,80%] p=0,0017	1,73 [1,02; 2,93] p=0,0413
PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,0217								
ja	49/140 (35,0%)	50,20 [16,62; NA]	18/137 (13,1%)	NA [NA; NA]	3,56 [1,94; 6,52] p<0,0001	2,66 [1,64; 4,33] p<0,0001	21,90% [12,10%; 31,60%] p<0,0001	2,35 [1,37; 4,05] p=0,0020
nein	14/55 (25,5%)	NA [NA; NA]	16/56 (28,6%)	NA [54,21; NA]	0,85 [0,37; 1,98] p=0,7128	0,89 [0,48; 1,65] p=0,7120	-3,10% [-19,60%; 13,40%] p=0,7113	0,85 [0,41; 1,74] p=0,6532

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=NA								
II	21/56 (37,5%)	NA [13,01; NA]	10/60 (16,7%)	NA [NA; NA]	3,00 [1,26; 7,15] p=0,0116	2,25 [1,16; 4,35] p=0,0159	20,80% [5,00%; 36,60%] p=0,0098	2,04 [0,96; 4,33] p=0,0644
I	9/39 (23,1%)	NA [51,74; NA]	8/36 (22,2%)	NA [16,79; NA]	1,05 [0,36; 3,10] p=0,9301	1,04 [0,45; 2,40] p=0,9296	0,90% [-18,10%; 19,80%] p=0,9296	0,69 [0,27; 1,80] p=0,4475
III	6/19 (31,6%)	NA [2,83; NA]	8/18 (44,4%)	54,21 [5,78; NA]	0,58 [0,15; 2,21] p=0,4263	0,71 [0,31; 1,65] p=0,4250	-12,90% [-43,90%; 18,20%] p=0,4166	0,86 [0,30; 2,49] p=0,7844
PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,8611								
anomal	5/11 (45,5%)	65,58 [0,95; 65,58]	3/15 (20,0%)	NA [1,84; NA]	3,33 [0,59; 18,89] p=0,1731	2,27 [0,68; 7,56] p=0,1805	25,50% [-10,30%; 61,20%] p=0,1624	1,42 [0,31; 6,43] p=0,6526
normal	58/184 (31,5%)	NA [41,17; NA]	31/178 (17,4%)	NA [NA; NA]	2,18 [1,33; 3,59] p=0,0019	1,81 [1,23; 2,66] p=0,0025	14,10% [5,40%; 22,80%] p=0,0015	1,70 [1,10; 2,63] p=0,0173
PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9831								
ja	63/184 (34,2%)	65,58 [41,17; NA]	33/171 (19,3%)	NA [NA; NA]	2,18 [1,34; 3,54] p=0,0016	1,77 [1,23; 2,56] p=0,0021	14,90% [5,90%; 24,00%] p=0,0012	1,68 [1,10; 2,55] p=0,0166
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/22 (4,5%)	NA [7,62; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,50% [-13,20%; 4,20%] p=0,3060	NA [NA; NA] p=0,9988

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=NA								
anomal	18/51 (35,3%)	51,74 [11,30; NA]	5/55 (9,1%)	NA [NA; NA]	5,46 [1,84; 16,13] p=0,0011	3,88 [1,56; 9,69] p=0,0037	26,20% [11,00%; 41,40%] p=0,0007	3,57 [1,32; 9,63] p=0,0119
normal	12/44 (27,3%)	NA [27,73; NA]	12/52 (23,1%)	42,38 [16,79; NA]	1,25 [0,49; 3,15] p=0,6379	1,18 [0,59; 2,36] p=0,6362	4,20% [-13,20%; 21,60%] p=0,6373	0,84 [0,37; 1,89] p=0,6742
PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8396								
Hochrisiko	5/17 (29,4%)	NA [3,75; NA]	2/19 (10,5%)	NA [11,30; NA]	3,54 [0,59; 21,40] p=0,1587	2,79 [0,62; 12,57] p=0,1804	18,90% [-6,80%; 44,60%] p=0,1495	2,10 [0,41; 10,88] p=0,3774
Standardrisiko	45/138 (32,6%)	65,58 [29,37; NA]	25/147 (17,0%)	NA [NA; NA]	2,36 [1,35; 4,13] p=0,0023	1,92 [1,25; 2,95] p=0,0030	15,60% [5,70%; 25,50%] p=0,0020	1,74 [1,06; 2,84] p=0,0270
PCS – Verbesserung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=NA								
≥1	37/105 (35,2%)	51,74 [11,30; NA]	20/122 (16,4%)	NA [NA; NA]	2,77 [1,49; 5,18] p=0,0011	2,15 [1,33; 3,46] p=0,0017	18,80% [7,60%; 30,10%] p=0,0010	2,13 [1,23; 3,67] p=0,0069
0	26/90 (28,9%)	NA [42,22; NA]	14/71 (19,7%)	NA [54,21; NA]	1,65 [0,79; 3,47] p=0,1826	1,47 [0,83; 2,59] p=0,1894	9,20% [-4,00%; 22,30%] p=0,1722	1,26 [0,66; 2,41] p=0,4915

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
MCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte								
MCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	88/195 (45,1%)	14,92 [8,12; 54,87]	78/193 (40,4%)	28,62 [6,21; NA]	1,22 [0,81; 1,83] p=0,3385	1,12 [0,89; 1,40] p=0,3375	4,80% [-5,00%; 14,50%] p=0,3374	1,04 [0,77; 1,42] p=0,7880
MCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4242								
männlich	51/108 (47,2%)	14,92 [5,62; 54,87]	46/117 (39,3%)	38,64 [5,78; NA]	1,38 [0,81; 2,35] p=0,2326	1,20 [0,89; 1,62] p=0,2324	7,90% [-5,00%; 20,80%] p=0,2305	1,12 [0,75; 1,68] p=0,5700
weiblich	37/87 (42,5%)	14,85 [4,86; NA]	32/76 (42,1%)	17,54 [4,07; 66,59]	1,02 [0,55; 1,90] p=0,9566	1,01 [0,70; 1,45] p=0,9565	0,40% [-14,80%; 15,60%] p=0,9565	0,89 [0,56; 1,44] p=0,6424
MCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0131								
<65	54/108 (50,0%)	14,92 [5,62; 54,87]	29/97 (29,9%)	66,59 [38,64; NA]	2,35 [1,32; 4,17] p=0,0035	1,67 [1,17; 2,39] p=0,0049	20,10% [7,00%; 33,20%] p=0,0027	1,58 [1,00; 2,50] p=0,0483
≥65	34/87 (39,1%)	39,69 [4,60; NA]	49/96 (51,0%)	5,78 [3,81; 18,43]	0,61 [0,34; 1,11] p=0,1055	0,77 [0,55; 1,06] p=0,1100	-12,00% [-26,30%; 2,40%] p=0,1016	0,70 [0,45; 1,09] p=0,1135
MCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1056								
≤65 kg	49/96 (51,0%)	8,12 [3,71; 40,84]	26/74 (35,1%)	38,64 [5,19; NA]	1,93 [1,03; 3,59] p=0,0389	1,45 [1,01; 2,10] p=0,0457	15,90% [1,10%; 30,70%] p=0,0349	1,48 [0,92; 2,38] p=0,1086

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>65 kg bis 85 kg	49/96 (51,0%)	8,12 [3,71; 40,84]	26/74 (35,1%)	38,64 [5,19; NA]	1,93 [1,03; 3,59] p=0,0389	1,45 [1,01; 2,10] p=0,0457	15,90% [1,10%; 30,70%] p=0,0349	1,48 [0,92; 2,38] p=0,1086
>85 kg	16/37 (43,2%)	40,41 [6,28; NA]	19/45 (42,2%)	6,50 [2,89; NA]	1,04 [0,43; 2,51] p=0,9263	1,02 [0,62; 1,69] p=0,9258	1,00% [-20,50%; 22,50%] p=0,9259	0,90 [0,46; 1,76] p=0,7641
MCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=NA								
II	25/47 (53,2%)	17,61 [2,92; NA]	17/43 (39,5%)	28,62 [5,52; NA]	1,74 [0,75; 4,02] p=0,1971	1,34 [0,85; 2,12] p=0,2029	13,70% [-6,80%; 34,10%] p=0,1900	1,23 [0,66; 2,27] p=0,5200
I	25/47 (53,2%)	17,61 [2,92; NA]	17/43 (39,5%)	28,62 [5,52; NA]	1,74 [0,75; 4,02] p=0,1971	1,34 [0,85; 2,12] p=0,2029	13,70% [-6,80%; 34,10%] p=0,1900	1,23 [0,66; 2,27] p=0,5200
IIIa/IIIb	31/72 (43,1%)	13,21 [4,73; 68,86]	24/70 (34,3%)	38,64 [2,83; NA]	1,45 [0,73; 2,86] p=0,2852	1,26 [0,83; 1,91] p=0,2869	8,80% [-7,20%; 24,70%] p=0,2812	0,98 [0,57; 1,67] p=0,9307
MCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,3891								
Liste A	62/147 (42,2%)	27,57 [8,84; NA]	52/146 (35,6%)	48,43 [10,97; NA]	1,32 [0,82; 2,11] p=0,2503	1,18 [0,89; 1,58] p=0,2512	6,60% [-4,60%; 17,70%] p=0,2483	1,11 [0,77; 1,61] p=0,5760
Liste B	26/48 (54,2%)	12,91 [3,71; 40,41]	26/47 (55,3%)	4,21 [2,83; 28,62]	0,95 [0,42; 2,14] p=0,9106	0,98 [0,68; 1,41] p=0,9102	-1,20% [-21,20%; 18,90%] p=0,9102	0,83 [0,48; 1,44] p=0,5054

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
MCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=NA								
≥60 ml/min	65/126 (51,6%)	14,78 [5,62; 40,84]	51/131 (38,9%)	66,59 [6,08; NA]	1,67 [1,02; 2,74] p=0,0419	1,32 [1,01; 1,74] p=0,0434	12,70% [0,60%; 24,70%] p=0,0400	1,20 [0,83; 1,74] p=0,3248
<60 ml/min	23/69 (33,3%)	27,57 [4,86; NA]	27/62 (43,5%)	6,50 [4,67; 48,43]	0,65 [0,32; 1,32] p=0,2313	0,77 [0,49; 1,19] p=0,2314	-10,20% [-26,80%; 6,40%] p=0,2282	0,74 [0,42; 1,30] p=0,2961
MCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=NA								
ja	61/140 (43,6%)	14,85 [6,28; 53,72]	53/137 (38,7%)	33,35 [4,67; NA]	1,22 [0,76; 1,98] p=0,4096	1,13 [0,85; 1,49] p=0,4098	4,90% [-6,70%; 16,50%] p=0,4081	0,96 [0,66; 1,39] p=0,8223
nein	27/55 (49,1%)	17,61 [2,79; NA]	25/56 (44,6%)	18,43 [5,52; NA]	1,20 [0,57; 2,52] p=0,6402	1,10 [0,74; 1,64] p=0,6390	4,40% [-14,10%; 23,00%] p=0,6384	1,17 [0,68; 2,01] p=0,5806
MCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,3794								
I	18/39 (46,2%)	40,84 [4,60; NA]	18/36 (50,0%)	4,67 [2,83; 66,59]	0,86 [0,35; 2,12] p=0,7408	0,92 [0,58; 1,48] p=0,7389	-3,80% [-26,50%; 18,80%] p=0,7389	0,68 [0,35; 1,33] p=0,2649
II	26/56 (46,4%)	14,92 [2,79; NA]	22/60 (36,7%)	NA [3,81; NA]	1,50 [0,71; 3,15] p=0,2882	1,27 [0,82; 1,96] p=0,2882	9,80% [-8,10%; 27,60%] p=0,2843	1,26 [0,71; 2,22] p=0,4273
III	7/19 (36,8%)	NA [3,48; NA]	11/18 (61,1%)	6,50 [2,92; NA]	0,37 [0,10; 1,40] p=0,1454	0,60 [0,30; 1,21] p=0,1533	-24,30% [-55,50%; 7,00%] p=0,1282	0,65 [0,25; 1,68] p=0,3737
MCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=NA								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
normal	84/184 (45,7%)	13,63 [5,62; 53,72]	73/178 (41,0%)	18,43 [6,08; NA]	1,21 [0,80; 1,83] p=0,3737	1,11 [0,88; 1,41] p=0,3741	4,60% [-5,60%; 14,80%] p=0,3724	1,06 [0,77; 1,45] p=0,7345
anomal	4/11 (36,4%)	NA [3,48; NA]	5/15 (33,3%)	NA [1,87; NA]	1,14 [0,22; 5,84] p=0,8750	1,09 [0,38; 3,15] p=0,8722	3,00% [-34,10%; 40,10%] p=0,8728	0,60 [0,15; 2,35] p=0,4642
MCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,9745								
ja	88/184 (47,8%)	14,85 [8,12; 53,72]	73/171 (42,7%)	28,62 [6,21; NA]	1,23 [0,81; 1,87] p=0,3321	1,12 [0,89; 1,41] p=0,3331	5,10% [-5,20%; 15,50%] p=0,3306	1,06 [0,78; 1,44] p=0,7243
nein	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	5/22 (22,7%)	2,89 [1,45; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-22,70% [-40,20%; -5,20%] p=0,0110	NA [NA; NA] p=0,9959
MCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,6117								
anomal	23/51 (45,1%)	17,61 [4,70; NA]	20/55 (36,4%)	NA [4,67; NA]	1,44 [0,66; 3,13] p=0,3624	1,24 [0,78; 1,97] p=0,3616	8,70% [-9,90%; 27,40%] p=0,3589	1,22 [0,67; 2,23] p=0,5099
normal	24/44 (54,5%)	9,27 [2,92; 54,87]	26/52 (50,0%)	6,28 [2,89; NA]	1,20 [0,54; 2,68] p=0,6586	1,09 [0,74; 1,60] p=0,6561	4,50% [-15,50%; 24,60%] p=0,6565	0,99 [0,56; 1,73] p=0,9632
MCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1755								
Hochrisiko	6/17 (35,3%)	NA [0,99; NA]	8/19 (42,1%)	3,81 [1,87; NA]	0,75 [0,20; 2,89] p=0,6799	0,84 [0,36; 1,93] p=0,6776	-6,80% [-38,60%; 25,00%] p=0,6743	0,65 [0,22; 1,88] p=0,4214

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Standardrisiko	68/138 (49,3%)	13,21 [4,86; 40,41]	58/147 (39,5%)	38,64 [6,08; NA]	1,49 [0,93; 2,38] p=0,0959	1,25 [0,96; 1,62] p=0,0967	9,80% [-1,70%; 21,30%] p=0,0939	1,20 [0,84; 1,70] p=0,3170
MCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,6 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,1829								
0	47/90 (52,2%)	13,63 [4,76; 40,84]	29/71 (40,8%)	48,43 [4,67; NA]	1,58 [0,84; 2,97] p=0,1523	1,28 [0,91; 1,80] p=0,1599	11,40% [-4,00%; 26,80%] p=0,1477	1,28 [0,80; 2,04] p=0,3020
≥1	41/105 (39,0%)	39,69 [6,28; NA]	49/122 (40,2%)	15,51 [4,63; NA]	0,95 [0,56; 1,63] p=0,8642	0,97 [0,70; 1,34] p=0,8640	-1,10% [-13,90%; 11,60%] p=0,8638	0,86 [0,56; 1,30] p=0,4693
PCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte								
PCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	74/195 (37,9%)	64,39 [32,23; NA]	79/193 (40,9%)	24,21 [4,73; 59,70]	0,89 [0,59; 1,33] p=0,5556	0,93 [0,72; 1,19] p=0,5561	-2,90% [-12,80%; 6,90%] p=0,5564	0,77 [0,55; 1,06] p=0,1056
PCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=NA								
weiblich	32/87 (36,8%)	64,39 [19,32; NA]	29/76 (38,2%)	34,66 [4,24; NA]	0,94 [0,50; 1,78] p=0,8567	0,96 [0,65; 1,43] p=0,8562	-1,40% [-16,30%; 13,50%] p=0,8563	0,74 [0,45; 1,24] p=0,2547
männlich	42/108 (38,9%)	66,89 [7,36; NA]	50/117 (42,7%)	20,27 [4,14; NA]	0,85 [0,50; 1,45] p=0,5586	0,91 [0,66; 1,25] p=0,5586	-3,80% [-16,70%; 9,00%] p=0,5571	0,80 [0,53; 1,21] p=0,2851

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
PCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=NA								
≥65	33/87 (37,9%)	44,78 [4,63; NA]	39/96 (40,6%)	34,66 [4,67; NA]	0,89 [0,49; 1,62] p=0,7102	0,93 [0,65; 1,34] p=0,7099	-2,70% [-16,90%; 11,50%] p=0,7092	0,92 [0,58; 1,47] p=0,7222
<65	41/108 (38,0%)	66,89 [32,23; 66,89]	40/97 (41,2%)	20,27 [3,78; NA]	0,87 [0,50; 1,53] p=0,6329	0,92 [0,66; 1,29] p=0,6319	-3,30% [-16,70%; 10,10%] p=0,6322	0,68 [0,44; 1,06] p=0,0872
PCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9371								
asiatisch	11/30 (36,7%)	NA [2,60; NA]	14/34 (41,2%)	34,66 [3,78; NA]	0,83 [0,30; 2,27] p=0,7143	0,89 [0,48; 1,65] p=0,7132	-4,50% [-28,40%; 19,40%] p=0,7115	0,78 [0,35; 1,74] p=0,5440
andere	4/14 (28,6%)	32,23 [0,99; 32,23]	7/16 (43,8%)	NA [2,10; NA]	0,51 [0,11; 2,36] p=0,3974	0,65 [0,24; 1,77] p=0,4024	-15,20% [-49,10%; 18,70%] p=0,3805	0,92 [0,27; 3,16] p=0,8960
PCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=NA								
≤65 kg	28/96 (29,2%)	65,58 [42,22; NA]	11/74 (14,9%)	NA [NA; NA]	2,36 [1,08; 5,13] p=0,0284	1,96 [1,05; 3,68] p=0,0354	14,30% [2,10%; 26,50%] p=0,0214	NA [NA; NA] NA
>65 kg bis 85 kg	37/96 (38,5%)	64,39 [5,62; NA]	28/74 (37,8%)	40,80 [4,73; NA]	1,03 [0,55; 1,92] p=0,9256	1,02 [0,69; 1,50] p=0,9255	0,70% [-14,00%; 15,40%] p=0,9254	0,93 [0,57; 1,52] p=0,7763
>85 kg	17/37 (45,9%)	50,63 [2,86; 66,89]	24/45 (53,3%)	3,78 [2,79; 31,28]	0,74 [0,31; 1,78] p=0,5082	0,86 [0,55; 1,34] p=0,5101	-7,40% [-29,10%; 14,30%] p=0,5044	0,65 [0,34; 1,23] p=0,1836

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
PCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte, Subgruppe: Kardiales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9139								
I	19/47 (40,4%)	NA [5,55; NA]	20/43 (46,5%)	16,62 [2,79; NA]	0,78 [0,34; 1,80] p=0,5628	0,87 [0,54; 1,39] p=0,5607	-6,10% [-26,60%; 14,40%] p=0,5601	0,73 [0,39; 1,38] p=0,3376
II	19/47 (40,4%)	NA [5,55; NA]	20/43 (46,5%)	16,62 [2,79; NA]	0,78 [0,34; 1,80] p=0,5628	0,87 [0,54; 1,39] p=0,5607	-6,10% [-26,60%; 14,40%] p=0,5601	0,73 [0,39; 1,38] p=0,3376
IIIa/IIIb	24/72 (33,3%)	66,89 [19,32; NA]	20/70 (28,6%)	NA [3,81; NA]	1,25 [0,61; 2,55] p=0,5410	1,17 [0,71; 1,91] p=0,5407	4,80% [-10,40%; 19,90%] p=0,5388	0,88 [0,48; 1,61] p=0,6727
PCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte, Subgruppe: Länder, die eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten, Interaktion: p=0,7189								
Liste A	58/147 (39,5%)	44,78 [7,36; NA]	60/146 (41,1%)	20,27 [4,70; 40,80]	0,93 [0,59; 1,49] p=0,7751	0,96 [0,73; 1,27] p=0,7748	-1,60% [-12,90%; 9,60%] p=0,7747	0,80 [0,55; 1,14] p=0,2165
Liste B	16/48 (33,3%)	66,89 [50,63; 66,89]	19/47 (40,4%)	NA [3,75; NA]	0,74 [0,32; 1,70] p=0,4760	0,82 [0,49; 1,40] p=0,4753	-7,10% [-26,40%; 12,30%] p=0,4727	0,69 [0,35; 1,38] p=0,2949
PCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3012								
<60 ml/min	26/69 (37,7%)	44,78 [3,75; NA]	21/62 (33,9%)	39,88 [4,24; NA]	1,18 [0,58; 2,42] p=0,6511	1,11 [0,70; 1,76] p=0,6508	3,80% [-12,60%; 20,20%] p=0,6492	1,01 [0,56; 1,81] p=0,9765
≥60 ml/min	48/126 (38,1%)	66,89 [32,23; NA]	58/131 (44,3%)	20,27 [4,67; 59,70]	0,78 [0,47; 1,27] p=0,3154	0,86 [0,64; 1,16] p=0,3163	-6,20% [-18,20%; 5,80%] p=0,3132	0,69 [0,47; 1,01] p=0,0589

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
PCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,5363								
ja	50/140 (35,7%)	66,89 [32,23; NA]	53/137 (38,7%)	31,28 [4,73; NA]	0,88 [0,54; 1,43] p=0,6095	0,92 [0,68; 1,25] p=0,6090	-3,00% [-14,40%; 8,40%] p=0,6088	0,72 [0,48; 1,06] p=0,0985
nein	24/55 (43,6%)	64,39 [3,61; NA]	26/56 (46,4%)	16,62 [3,52; NA]	0,89 [0,42; 1,89] p=0,7685	0,94 [0,62; 1,42] p=0,7677	-2,80% [-21,30%; 15,70%] p=0,7674	0,90 [0,52; 1,57] p=0,7178
PCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte, Subgruppe: Renales Stadium zu Baseline, Interaktion: p=0,9218								
I	16/39 (41,0%)	50,63 [2,86; 64,39]	14/36 (38,9%)	9,04 [1,94; NA]	1,09 [0,43; 2,76] p=0,8513	1,05 [0,60; 1,84] p=0,8505	2,10% [-20,00%; 24,30%] p=0,8502	0,81 [0,39; 1,68] p=0,5754
II	22/56 (39,3%)	66,89 [3,06; NA]	27/60 (45,0%)	16,62 [3,52; NA]	0,79 [0,38; 1,66] p=0,5353	0,87 [0,57; 1,34] p=0,5352	-5,70% [-23,70%; 12,20%] p=0,5326	0,76 [0,43; 1,36] p=0,3589
III	8/19 (42,1%)	6,77 [2,23; NA]	10/18 (55,6%)	12,45 [1,94; NA]	0,58 [0,16; 2,14] p=0,4197	0,76 [0,39; 1,48] p=0,4173	-13,50% [-45,40%; 18,50%] p=0,4091	0,90 [0,35; 2,29] p=0,8244
PCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte, Subgruppe: Alkalische Phosphatase zu Baseline, Interaktion: p=0,4544								
anomal	4/11 (36,4%)	NA [0,95; NA]	3/15 (20,0%)	NA [1,87; NA]	2,29 [0,39; 13,33] p=0,3621	1,82 [0,51; 6,53] p=0,3595	16,40% [-18,50%; 51,30%] p=0,3581	1,60 [0,36; 7,19] p=0,5394
normal	70/184 (38,0%)	64,39 [32,23; NA]	76/178 (42,7%)	20,27 [4,67; 59,70]	0,82 [0,54; 1,25] p=0,3676	0,89 [0,69; 1,15] p=0,3674	-4,70% [-14,80%; 5,40%] p=0,3665	0,75 [0,54; 1,04] p=0,0846

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
PCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte, Subgruppe: Erreichen eines dFLC-Ansprechens, Interaktion: p=0,3266								
ja	73/184 (39,7%)	64,39 [32,23; NA]	77/171 (45,0%)	20,27 [4,67; 59,70]	0,80 [0,53; 1,22] p=0,3081	0,88 [0,69; 1,12] p=0,3076	-5,40% [-15,60%; 4,90%] p=0,3070	0,75 [0,54; 1,03] p=0,0775
nein	1/11 (9,1%)	5,55 [NA; NA]	2/22 (9,1%)	NA [4,73; NA]	1,00 [0,08; 12,40] p=1,0000	1,00 [0,10; 9,86] p=1,0000	0,00% [-20,80%; 20,80%] p=1,0000	2,10 [0,18; 23,76] p=0,5492
PCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte, Subgruppe: t(11;14) (FISH), Interaktion: p=0,0028								
anomal	16/51 (31,4%)	66,89 [7,92; 66,89]	31/55 (56,4%)	4,73 [2,89; 31,28]	0,35 [0,16; 0,79] p=0,0100	0,56 [0,35; 0,89] p=0,0141	-25,00% [-43,30%; -6,70%] p=0,0074	0,41 [0,22; 0,76] p=0,0048
normal	21/44 (47,7%)	7,36 [2,17; NA]	17/52 (32,7%)	NA [4,14; NA]	1,88 [0,82; 4,30] p=0,1354	1,46 [0,89; 2,40] p=0,1362	15,00% [-4,50%; 34,50%] p=0,1308	1,61 [0,85; 3,05] p=0,1477
PCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5337								
Hochrisiko	4/17 (23,5%)	NA [2,83; NA]	5/19 (26,3%)	NA [1,87; NA]	0,86 [0,19; 3,92] p=0,8493	0,89 [0,29; 2,80] p=0,8475	-2,80% [-31,00%; 25,50%] p=0,8468	0,49 [0,12; 2,08] p=0,3354
Standardrisiko	53/138 (38,4%)	66,89 [10,19; NA]	61/147 (41,5%)	24,21 [4,73; NA]	0,88 [0,55; 1,41] p=0,5952	0,93 [0,70; 1,23] p=0,5951	-3,10% [-14,50%; 8,30%] p=0,5942	0,84 [0,58; 1,21] p=0,3420
PCS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 9,4 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline, Interaktion: p=0,5774								
0	41/90 (45,6%)	57,73 [3,88; 66,89]	33/71 (46,5%)	12,45 [3,75; NA]	0,96 [0,52; 1,80] p=0,9074	0,98 [0,70; 1,37] p=0,9070	-0,90% [-16,40%; 14,60%] p=0,9071	0,86 [0,54; 1,37] p=0,5243

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
≥1	33/105 (31,4%)	NA [32,23; NA]	46/122 (37,7%)	31,28 [9,04; NA]	0,76 [0,44; 1,31] p=0,3233	0,83 [0,58; 1,20] p=0,3257	-6,30% [-18,60%; 6,10%] p=0,3197	0,69 [0,44; 1,08] p=0,1083

Verträglichkeit

UE - Gesamtraten

Anhang 4-I Tabelle 4-17: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE - Gesamtraten*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE								
Jegliche UE, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	190/193 (98,4%)	0,10 [0,07; 0,13]	185/188 (98,4%)	0,18 [0,10; 0,26]	1,01 [0,20; 5,04] p=0,9911	1,00 [0,97; 1,03] p=0,9911	0,00% [-2,50%; 2,50%] p=0,9911	1,16 [0,94; 1,43] p=0,1824
Jegliche UE, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6194								
männlich	103/106 (97,2%)	0,07 [0,07; 0,13]	113/115 (98,3%)	0,16 [0,07; 0,26]	0,61 [0,10; 3,71] p=0,5867	0,99 [0,95; 1,03] p=0,5897	-1,10% [-5,10%; 2,90%] p=0,5891	1,06 [0,81; 1,39] p=0,6689
weiblich	87/87 (100,0%)	0,10 [0,07; 0,16]	72/73 (98,6%)	0,23 [0,07; 0,26]	NA [NA; NA] NA	1,01 [0,99; 1,04] p=0,3173	1,40% [-1,30%; 4,00%] p=0,3140	1,16 [0,85; 1,59] p=0,3458
Jegliche UE, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5517								
<65	105/106 (99,1%)	0,10 [0,07; 0,13]	91/92 (98,9%)	0,21 [0,07; 0,26]	1,15 [0,07; 18,71] p=0,9199	1,00 [0,97; 1,03] p=0,9201	0,10% [-2,70%; 2,90%] p=0,9201	1,03 [0,78; 1,37] p=0,8167

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
≥65	85/87 (97,7%)	0,10 [0,07; 0,16]	94/96 (97,9%)	0,16 [0,07; 0,26]	0,90 [0,13; 6,56] p=0,9209	1,00 [0,95; 1,04] p=0,9209	-0,20% [-4,50%; 4,00%] p=0,9209	1,20 [0,89; 1,61] p=0,2396
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4051								
weiß	146/149 (98,0%)	0,10 [0,07; 0,13]	137/139 (98,6%)	0,16 [0,07; 0,26]	0,71 [0,12; 4,32] p=0,7096	0,99 [0,96; 1,02] p=0,7076	-0,60% [-3,60%; 2,40%] p=0,7075	1,04 [0,82; 1,31] p=0,7548
asiatisch	30/30 (100,0%)	0,08 [0,07; 0,26]	33/34 (97,1%)	0,16 [0,07; 0,26]	NA [NA; NA] NA	1,03 [0,97; 1,09] p=0,3173	2,90% [-2,70%; 8,60%] p=0,3101	1,18 [0,72; 1,93] p=0,5209
andere	14/14 (100,0%)	0,10 [0,03; 0,26]	15/15 (100,0%)	0,36 [0,03; 0,53]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,19 [0,97; 4,93] p=0,0590
Jegliche UE, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,5683								
≤65 kg	62/62 (100,0%)	0,07 [0,07; 0,13]	72/72 (100,0%)	0,16 [0,07; 0,26]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,25 [0,89; 1,76] p=0,2058
>65 kg bis 85 kg	93/95 (97,9%)	0,13 [0,07; 0,26]	69/71 (97,2%)	0,30 [0,16; 0,46]	1,35 [0,18; 9,81] p=0,7681	1,01 [0,96; 1,06] p=0,7721	0,70% [-4,10%; 5,50%] p=0,7719	1,18 [0,86; 1,61] p=0,3069
>85 kg	35/36 (97,2%)	0,07 [0,03; 0,13]	44/45 (97,8%)	0,07 [0,03; 0,16]	0,80 [0,05; 13,18] p=0,8736	0,99 [0,93; 1,07] p=0,8744	-0,60% [-7,40%; 6,30%] p=0,8743	0,93 [0,59; 1,45] p=0,7367

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7231								
<60 ml/min	66/67 (98,5%)	0,10 [0,07; 0,16]	60/61 (98,4%)	0,20 [0,07; 0,30]	1,10 [0,07; 17,98] p=0,9469	1,00 [0,96; 1,05] p=0,9468	0,10% [-4,20%; 4,50%] p=0,9468	1,16 [0,82; 1,65] p=0,4049
≥60 ml/min	124/126 (98,4%)	0,10 [0,07; 0,13]	125/127 (98,4%)	0,16 [0,07; 0,26]	0,99 [0,14; 7,15] p=0,9937	1,00 [0,97; 1,03] p=0,9936	0,00% [-3,10%; 3,10%] p=0,9936	1,07 [0,84; 1,38] p=0,5722
Jegliche UE, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9574								
ja	138/140 (98,6%)	0,08 [0,07; 0,13]	132/133 (99,2%)	0,16 [0,07; 0,26]	0,52 [0,05; 5,83] p=0,5926	0,99 [0,97; 1,02] p=0,5891	-0,70% [-3,10%; 1,80%] p=0,5888	1,11 [0,87; 1,41] p=0,3918
nein	52/53 (98,1%)	0,16 [0,07; 0,26]	53/55 (96,4%)	0,20 [0,07; 0,30]	1,96 [0,17; 22,31] p=0,5820	1,02 [0,96; 1,08] p=0,5785	1,70% [-4,40%; 7,90%] p=0,5775	1,08 [0,73; 1,58] p=0,7026
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	126/193 (65,3%)	3,61 [2,40; 4,86]	114/188 (60,6%)	3,48 [2,53; 4,40]	1,26 [0,82; 1,93] p=0,2880	1,08 [0,93; 1,26] p=0,2913	5,10% [-4,30%; 14,60%] p=0,2881	1,01 [0,78; 1,32] p=0,9093
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0506								
männlich	76/106 (71,7%)	2,53 [1,91; 3,78]	68/115 (59,1%)	3,71 [2,79; 5,13]	1,75 [1,00; 3,07] p=0,0506	1,21 [1,00; 1,47] p=0,0508	12,60% [0,10%; 25,00%] p=0,0473	1,23 [0,88; 1,72] p=0,2177

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	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	50/87 (57,5%)	5,09 [2,76; NA]	46/73 (63,0%)	3,02 [1,87; 4,47]	0,79 [0,42; 1,50] p=0,4774	0,91 [0,71; 1,17] p=0,4741	-5,50% [-20,70%; 9,60%] p=0,4744	0,73 [0,48; 1,10] p=0,1363
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7275								
<65	62/106 (58,5%)	5,31 [3,25; 21,16]	47/92 (51,1%)	4,73 [3,29; NA]	1,35 [0,77; 2,37] p=0,2975	1,15 [0,89; 1,48] p=0,3007	7,40% [-6,50%; 21,30%] p=0,2954	1,03 [0,70; 1,53] p=0,8618
≥65	64/87 (73,6%)	2,33 [1,38; 3,75]	67/96 (69,8%)	2,37 [1,45; 3,48]	1,20 [0,63; 2,30] p=0,5732	1,05 [0,88; 1,26] p=0,5712	3,80% [-9,30%; 16,80%] p=0,5710	0,98 [0,69; 1,39] p=0,9284
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1422								
weiß	93/149 (62,4%)	4,07 [2,53; 6,50]	79/139 (56,8%)	3,88 [2,79; 5,39]	1,26 [0,79; 2,02] p=0,3353	1,10 [0,91; 1,33] p=0,3366	5,60% [-5,70%; 16,90%] p=0,3341	1,02 [0,75; 1,39] p=0,8841
asiatisch	22/30 (73,3%)	3,29 [1,18; 20,70]	27/34 (79,4%)	1,33 [0,49; 4,40]	0,71 [0,22; 2,27] p=0,5698	0,92 [0,70; 1,22] p=0,5709	-6,10% [-26,90%; 14,80%] p=0,5679	0,63 [0,35; 1,14] p=0,1249
andere	11/14 (78,6%)	1,40 [0,26; 3,75]	8/15 (53,3%)	3,29 [0,69; NA]	3,21 [0,63; 16,38] p=0,1603	1,47 [0,85; 2,54] p=0,1648	25,20% [-7,90%; 58,40%] p=0,1357	2,11 [0,84; 5,30] p=0,1136
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2739								
≤65 kg	37/62 (59,7%)	6,74 [1,91; NA]	45/72 (62,5%)	2,37 [1,48; 4,96]	0,89 [0,44; 1,78] p=0,7391	0,95 [0,73; 1,25] p=0,7389	-2,80% [-19,40%; 13,70%] p=0,7383	0,73 [0,46; 1,15] p=0,1732

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>65 kg bis 85 kg	63/95 (66,3%)	3,25 [1,97; 4,93]	42/71 (59,2%)	4,14 [2,79; NA]	1,36 [0,72; 2,57] p=0,3452	1,12 [0,88; 1,43] p=0,3520	7,20% [-7,70%; 22,00%] p=0,3452	1,16 [0,78; 1,72] p=0,4606
>85 kg	26/36 (72,2%)	2,61 [0,99; 4,73]	27/45 (60,0%)	3,81 [2,04; NA]	1,73 [0,68; 4,45] p=0,2534	1,20 [0,88; 1,65] p=0,2456	12,20% [-8,20%; 32,70%] p=0,2419	1,16 [0,67; 2,01] p=0,5918
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8162								
<60 ml/min	48/67 (71,6%)	1,41 [0,89; 3,88]	42/61 (68,9%)	1,87 [1,08; 2,99]	1,14 [0,54; 2,44] p=0,7311	1,04 [0,83; 1,30] p=0,7308	2,80% [-13,10%; 18,60%] p=0,7303	0,98 [0,64; 1,49] p=0,9155
≥60 ml/min	78/126 (61,9%)	4,43 [3,25; 8,25]	72/127 (56,7%)	4,17 [3,29; 5,39]	1,24 [0,75; 2,05] p=0,3998	1,09 [0,89; 1,34] p=0,3995	5,20% [-6,90%; 17,30%] p=0,3981	0,97 [0,70; 1,34] p=0,8409
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9755								
ja	98/140 (70,0%)	2,65 [1,87; 4,17]	87/133 (65,4%)	2,89 [1,87; 3,81]	1,23 [0,74; 2,05] p=0,4185	1,07 [0,91; 1,26] p=0,4192	4,60% [-6,50%; 15,70%] p=0,4176	0,99 [0,74; 1,33] p=0,9686
nein	28/53 (52,8%)	8,38 [3,45; NA]	27/55 (49,1%)	NA [2,83; NA]	1,16 [0,55; 2,47] p=0,6989	1,08 [0,74; 1,56] p=0,6976	3,70% [-15,10%; 22,60%] p=0,6974	0,89 [0,51; 1,55] p=0,6820

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwerwiegende UE								
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	91/193 (47,2%)	NA [9,43; NA]	68/188 (36,2%)	NA [NA; NA]	1,66 [1,08; 2,54] p=0,0196	1,32 [1,04; 1,67] p=0,0218	11,40% [1,90%; 20,80%] p=0,0190	1,01 [0,73; 1,41] p=0,9339
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2159								
männlich	54/106 (50,9%)	20,70 [5,68; NA]	39/115 (33,9%)	NA [NA; NA]	2,02 [1,18; 3,48] p=0,0106	1,50 [1,09; 2,06] p=0,0117	17,00% [4,20%; 29,90%] p=0,0095	1,19 [0,77; 1,83] p=0,4446
weiblich	37/87 (42,5%)	NA [9,04; NA]	29/73 (39,7%)	NA [5,03; NA]	1,12 [0,60; 2,11] p=0,7207	1,07 [0,74; 1,55] p=0,7205	2,80% [-12,50%; 18,10%] p=0,7195	0,85 [0,51; 1,41] p=0,5261
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1015								
<65	45/106 (42,5%)	NA [18,82; NA]	22/92 (23,9%)	NA [NA; NA]	2,35 [1,27; 4,34] p=0,0061	1,77 [1,16; 2,72] p=0,0084	18,50% [5,70%; 31,40%] p=0,0046	1,39 [0,82; 2,38] p=0,2249
≥65	46/87 (52,9%)	9,04 [3,78; NA]	46/96 (47,9%)	NA [2,53; NA]	1,22 [0,68; 2,18] p=0,5042	1,10 [0,83; 1,47] p=0,5027	5,00% [-9,50%; 19,40%] p=0,5025	0,87 [0,57; 1,33] p=0,5184
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2663								
weiß	71/149 (47,7%)	NA [9,04; NA]	48/139 (34,5%)	NA [NA; NA]	1,73 [1,07; 2,77] p=0,0241	1,38 [1,04; 1,83] p=0,0263	13,10% [1,90%; 24,40%] p=0,0224	1,06 [0,72; 1,55] p=0,7806

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
asiatisch	12/30 (40,0%)	NA [3,25; NA]	15/34 (44,1%)	NA [1,38; NA]	0,84 [0,31; 2,29] p=0,7412	0,91 [0,51; 1,62] p=0,7401	-4,10% [-28,30%; 20,10%] p=0,7388	0,68 [0,30; 1,51] p=0,3400
andere	8/14 (57,1%)	3,71 [0,95; NA]	5/15 (33,3%)	NA [0,99; NA]	2,67 [0,59; 12,04] p=0,2055	1,71 [0,73; 4,00] p=0,2125	23,80% [-11,40%; 59,00%] p=0,1853	2,00 [0,65; 6,13] p=0,2255
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2465								
≤65 kg	28/62 (45,2%)	NA [8,21; NA]	31/72 (43,1%)	NA [2,33; NA]	1,09 [0,55; 2,16] p=0,8073	1,05 [0,72; 1,54] p=0,8064	2,10% [-14,80%; 19,00%] p=0,8066	0,76 [0,44; 1,32] p=0,3316
>65 kg bis 85 kg	47/95 (49,5%)	14,26 [5,49; NA]	22/71 (31,0%)	NA [NA; NA]	2,18 [1,15; 4,15] p=0,0171	1,60 [1,07; 2,39] p=0,0226	18,50% [3,80%; 33,20%] p=0,0139	1,34 [0,79; 2,27] p=0,2781
>85 kg	16/36 (44,4%)	NA [4,83; NA]	15/45 (33,3%)	NA [5,58; NA]	1,60 [0,65; 3,95] p=0,3096	1,33 [0,77; 2,31] p=0,3066	11,10% [-10,20%; 32,40%] p=0,3063	1,08 [0,52; 2,25] p=0,8262
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5110								
<60 ml/min	37/67 (55,2%)	7,39 [1,97; NA]	29/61 (47,5%)	NA [2,00; NA]	1,36 [0,68; 2,73] p=0,3869	1,16 [0,83; 1,63] p=0,3886	7,70% [-9,60%; 25,00%] p=0,3837	0,98 [0,60; 1,62] p=0,9499
≥60 ml/min	54/126 (42,9%)	NA [13,63; NA]	39/127 (30,7%)	NA [NA; NA]	1,69 [1,01; 2,84] p=0,0455	1,40 [1,00; 1,94] p=0,0477	12,10% [0,40%; 23,90%] p=0,0434	1,03 [0,67; 1,60] p=0,8789
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,6211								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
ja	75/140 (53,6%)	11,96 [4,83; NA]	57/133 (42,9%)	NA [4,73; NA]	1,54 [0,95; 2,48] p=0,0772	1,25 [0,97; 1,60] p=0,0797	10,70% [-1,10%; 22,50%] p=0,0749	1,01 [0,71; 1,45] p=0,9448
nein	16/53 (30,2%)	NA [NA; NA]	11/55 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,73 [0,71; 4,18] p=0,2237	1,51 [0,77; 2,95] p=0,2274	10,20% [-6,10%; 26,50%] p=0,2195	0,95 [0,41; 2,23] p=0,9101
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	22/193 (11,4%)	NA [NA; NA]	17/188 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,67; 2,52] p=0,4446	1,26 [0,69; 2,30] p=0,4465	2,40% [-3,70%; 8,50%] p=0,4448	1,04 [0,54; 2,01] p=0,8945
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2352								
männlich	10/106 (9,4%)	NA [NA; NA]	12/115 (10,4%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,37; 2,16] p=0,8044	0,90 [0,41; 2,00] p=0,8041	-1,00% [-8,90%; 6,90%] p=0,8035	0,77 [0,32; 1,83] p=0,5526
weiblich	12/87 (13,8%)	NA [NA; NA]	5/73 (6,8%)	NA [NA; NA]	2,18 [0,73; 6,50] p=0,1570	2,01 [0,74; 5,45] p=0,1683	6,90% [-2,30%; 16,20%] p=0,1424	1,62 [0,55; 4,73] p=0,3803
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9359								
<65	10/106 (9,4%)	NA [NA; NA]	7/92 (7,6%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,46; 3,47] p=0,6483	1,24 [0,49; 3,13] p=0,6485	1,80% [-5,90%; 9,60%] p=0,6451	1,17 [0,45; 3,08] p=0,7463

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
≥65	12/87 (13,8%)	NA [NA; NA]	10/96 (10,4%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,56; 3,37] p=0,4843	1,32 [0,60; 2,91] p=0,4847	3,40% [-6,10%; 12,90%] p=0,4851	0,96 [0,39; 2,37] p=0,9341
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6379								
weiß	17/149 (11,4%)	NA [NA; NA]	12/139 (8,6%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,63; 2,97] p=0,4348	1,32 [0,66; 2,67] p=0,4362	2,80% [-4,10%; 9,70%] p=0,4315	1,09 [0,51; 2,33] p=0,8226
asiatisch	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,17; 4,07] p=0,8228	0,85 [0,21; 3,50] p=0,8218	-1,80% [-17,00%; 13,50%] p=0,8206	0,52 [0,09; 2,82] p=0,4457
andere	2/14 (14,3%)	NA [2,56; NA]	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	2,33 [0,19; 29,04] p=0,5083	2,14 [0,22; 21,10] p=0,5137	7,60% [-14,60%; 29,90%] p=0,5022	2,90 [0,26; 32,14] p=0,3845
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9735								
≤65 kg	6/62 (9,7%)	NA [NA; NA]	6/72 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,36; 3,86] p=0,7866	1,16 [0,40; 3,42] p=0,7860	1,30% [-8,40%; 11,10%] p=0,7868	1,10 [0,36; 3,43] p=0,8630
>65 kg bis 85 kg	12/95 (12,6%)	NA [NA; NA]	7/71 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,49; 3,55] p=0,5800	1,28 [0,53; 3,09] p=0,5810	2,80% [-6,90%; 12,40%] p=0,5725	0,95 [0,35; 2,56] p=0,9224
>85 kg	4/36 (11,1%)	NA [NA; NA]	4/45 (8,9%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,30; 5,52] p=0,7406	1,25 [0,34; 4,66] p=0,7394	2,20% [-11,00%; 15,40%] p=0,7416	1,11 [0,28; 4,46] p=0,8803

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	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: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1394								
<60 ml/min	5/67 (7,5%)	NA [NA; NA]	7/61 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,19; 2,07] p=0,4384	0,65 [0,22; 1,94] p=0,4407	-4,00% [-14,20%; 6,20%] p=0,4396	0,49 [0,14; 1,68] p=0,2557
≥60 ml/min	17/126 (13,5%)	NA [NA; NA]	10/127 (7,9%)	NA [NA; NA]	1,82 [0,80; 4,16] p=0,1487	1,71 [0,82; 3,60] p=0,1544	5,60% [-2,00%; 13,20%] p=0,1466	1,46 [0,65; 3,24] p=0,3583
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,3121								
ja	18/140 (12,9%)	NA [NA; NA]	11/133 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,74; 3,61] p=0,2198	1,55 [0,76; 3,17] p=0,2243	4,60% [-2,70%; 11,80%] p=0,2154	1,30 [0,60; 2,81] p=0,5015
nein	4/53 (7,5%)	NA [NA; NA]	6/55 (10,9%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,18; 2,51] p=0,5487	0,69 [0,21; 2,31] p=0,5499	-3,40% [-14,20%; 7,50%] p=0,5449	0,50 [0,13; 2,00] p=0,3251
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	8/188 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,49; 3,27] p=0,6355	1,25 [0,50; 3,12] p=0,6359	1,00% [-3,20%; 5,30%] p=0,6338	0,84 [0,30; 2,31] p=0,7333
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6952								
männlich	6/106 (5,7%)	NA [NA; NA]	6/115 (5,2%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,34; 3,49] p=0,8848	1,08 [0,36; 3,26] p=0,8846	0,40% [-5,50%; 6,40%] p=0,8847	0,86 [0,26; 2,83] p=0,8077

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
weiblich	4/87 (4,6%)	NA [NA; NA]	2/73 (2,7%)	NA [NA; NA]	1,71 [0,30; 9,62] p=0,5391	1,68 [0,32; 8,90] p=0,5431	1,90% [-3,90%; 7,60%] p=0,5286	0,80 [0,11; 5,67] p=0,8214
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2902								
<65	2/106 (1,9%)	NA [NA; NA]	3/92 (3,3%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,09; 3,49] p=0,5398	0,58 [0,10; 3,39] p=0,5440	-1,40% [-5,80%; 3,10%] p=0,5458	0,55 [0,09; 3,29] p=0,5115
≥65	8/87 (9,2%)	NA [NA; NA]	5/96 (5,2%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,58; 5,86] p=0,2957	1,77 [0,60; 5,19] p=0,3018	4,00% [-3,50%; 11,50%] p=0,2990	1,06 [0,31; 3,67] p=0,9236
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9672								
weiß	7/149 (4,7%)	NA [NA; NA]	5/139 (3,6%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,41; 4,26] p=0,6410	1,31 [0,42; 4,02] p=0,6415	1,10% [-3,50%; 5,70%] p=0,6388	0,88 [0,25; 3,04] p=0,8373
asiatisch	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,15; 8,65] p=0,8979	1,13 [0,17; 7,56] p=0,8971	0,80% [-11,10%; 12,70%] p=0,8974	0,53 [0,05; 5,81] p=0,6002
andere	1/14 (7,1%)	NA [NA; NA]	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,06; 19,05] p=0,9604	1,07 [0,07; 15,54] p=0,9597	0,50% [-18,00%; 19,00%] p=0,9597	1,34 [0,08; 21,52] p=0,8346
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1751								
≤65 kg	1/62 (1,6%)	NA [NA; NA]	3/72 (4,2%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,04; 3,72] p=0,3882	0,39 [0,04; 3,63] p=0,4058	-2,60% [-8,10%; 3,00%] p=0,3697	0,35 [0,04; 3,39] p=0,3665

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>65 kg bis 85 kg	8/95 (8,4%)	NA [NA; NA]	2/71 (2,8%)	NA [NA; NA]	3,17 [0,65; 15,42] p=0,1344	2,99 [0,66; 13,65] p=0,1576	5,60% [-1,20%; 12,40%] p=0,1053	1,92 [0,37; 9,90] p=0,4355
>85 kg	1/36 (2,8%)	NA [NA; NA]	3/45 (6,7%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,04; 4,02] p=0,4250	0,42 [0,04; 3,84] p=0,4396	-3,90% [-12,90%; 5,20%] p=0,3997	0,36 [0,04; 3,48] p=0,3777
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3241								
<60 ml/min	2/67 (3,0%)	NA [NA; NA]	3/61 (4,9%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,10; 3,69] p=0,5744	0,61 [0,10; 3,51] p=0,5772	-1,90% [-8,70%; 4,90%] p=0,5767	0,28 [0,03; 2,65] p=0,2645
≥60 ml/min	8/126 (6,3%)	NA [NA; NA]	5/127 (3,9%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,53; 5,20] p=0,3858	1,61 [0,54; 4,80] p=0,3901	2,40% [-3,00%; 7,80%] p=0,3846	1,17 [0,36; 3,85] p=0,7912
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,0977								
ja	8/140 (5,7%)	NA [NA; NA]	3/133 (2,3%)	NA [NA; NA]	2,63 [0,68; 10,12] p=0,1471	2,53 [0,69; 9,35] p=0,1629	3,50% [-1,10%; 8,10%] p=0,1405	1,82 [0,46; 7,29] p=0,3964
nein	2/53 (3,8%)	NA [NA; NA]	5/55 (9,1%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,07; 2,12] p=0,2641	0,41 [0,08; 2,05] p=0,2802	-5,30% [-14,50%; 3,90%] p=0,2556	0,20 [0,02; 1,68] p=0,1374

Signifikante SOC und PT - Jegliche UE

Anhang 4-I Tabelle 4-18: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE – Signifikante SOC und PT*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Jegliche UE)								
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	114/193 (59,1%)	6,14 [3,58; 10,15]	74/188 (39,4%)	NA [6,04; NA]	2,23 [1,48; 3,38] p=0,0001	1,50 [1,21; 1,85] p=0,0002	19,70% [9,80%; 29,50%] p<0,0001	1,36 [1,00; 1,84] p=0,0486
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Jegliche UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1196								
weiß	90/149 (60,4%)	6,14 [3,88; 12,03]	57/139 (41,0%)	NA [4,63; NA]	2,19 [1,37; 3,52] p=0,0010	1,47 [1,16; 1,87] p=0,0014	19,40% [8,10%; 30,70%] p=0,0008	1,24 [0,88; 1,75] p=0,2253
asiatisch	13/30 (43,3%)	NA [2,20; NA]	12/34 (35,3%)	NA [3,25; NA]	1,40 [0,51; 3,84] p=0,5140	1,23 [0,67; 2,26] p=0,5111	8,00% [-15,90%; 32,00%] p=0,5102	1,03 [0,46; 2,35] p=0,9339
andere	11/14 (78,6%)	1,18 [0,26; 2,10]	5/15 (33,3%)	NA [1,87; NA]	7,33 [1,38; 38,88] p=0,0162	2,36 [1,10; 5,07] p=0,0283	45,20% [13,10%; 77,30%] p=0,0058	4,29 [1,46; 12,60] p=0,0080
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Jegliche UE), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,8897								
ja	87/140 (62,1%)	4,86 [3,02; 9,99]	55/133 (41,4%)	NA [3,25; NA]	2,33 [1,43; 3,78] p=0,0006	1,50 [1,18; 1,91] p=0,0009	20,80% [9,20%; 32,40%] p=0,0004	1,29 [0,91; 1,84] p=0,1506

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
nein	27/53 (50,9%)	10,12 [3,52; NA]	19/55 (34,5%)	NA [6,04; NA]	1,97 [0,91; 4,27] p=0,0864	1,48 [0,94; 2,31] p=0,0904	16,40% [-2,00%; 34,80%] p=0,0809	1,42 [0,77; 2,60] p=0,2619
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Jegliche UE), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1100								
≥60 ml/min	76/126 (60,3%)	5,32 [2,99; 10,15]	46/127 (36,2%)	NA [NA; NA]	2,68 [1,61; 4,45] p=0,0001	1,67 [1,27; 2,18] p=0,0002	24,10% [12,10%; 36,00%] p<0,0001	1,63 [1,11; 2,37] p=0,0115
<60 ml/min	38/67 (56,7%)	8,51 [3,58; 22,47]	28/61 (45,9%)	6,04 [2,14; NA]	1,54 [0,77; 3,10] p=0,2232	1,24 [0,88; 1,74] p=0,2273	10,80% [-6,40%; 28,10%] p=0,2188	0,91 [0,54; 1,52] p=0,7130
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Jegliche UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5657								
<65	65/106 (61,3%)	5,32 [2,30; 12,03]	36/92 (39,1%)	NA [4,76; NA]	2,47 [1,39; 4,37] p=0,0019	1,57 [1,17; 2,11] p=0,0030	22,20% [8,60%; 35,80%] p=0,0014	1,50 [0,98; 2,28] p=0,0588
≥65	49/87 (56,3%)	7,62 [3,58; 16,72]	38/96 (39,6%)	NA [4,14; NA]	1,97 [1,09; 3,55] p=0,0239	1,42 [1,04; 1,94] p=0,0252	16,70% [2,40%; 31,00%] p=0,0217	1,16 [0,74; 1,81] p=0,5284
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9576								
männlich	61/106 (57,5%)	3,52 [2,10; 12,03]	46/115 (40,0%)	NA [4,63; NA]	2,03 [1,19; 3,48] p=0,0093	1,44 [1,09; 1,90] p=0,0101	17,50% [4,60%; 30,50%] p=0,0081	1,48 [1,00; 2,19] p=0,0490
weiblich	53/87 (60,9%)	8,41 [4,40; 16,72]	28/73 (38,4%)	NA [4,63; NA]	2,50 [1,32; 4,75] p=0,0046	1,59 [1,14; 2,22] p=0,0070	22,60% [7,40%; 37,70%] p=0,0035	1,19 [0,73; 1,93] p=0,4903

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Jegliche UE), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p= 0,3264								
>65 kg bis 85 kg	57/95 (60,0%)	5,55 [2,99; 12,91]	27/71 (38,0%)	NA [4,40; NA]	2,44 [1,30; 4,59] p=0,0052	1,58 [1,12; 2,21] p=0,0084	22,00% [7,00%; 37,00%] p=0,0041	1,57 [0,98; 2,51] p=0,0625
≤65 kg	30/62 (48,4%)	18,27 [8,08; NA]	26/72 (36,1%)	NA [6,04; NA]	1,66 [0,83; 3,31] p=0,1524	1,34 [0,90; 2,00] p=0,1522	12,30% [-4,40%; 28,90%] p=0,1489	0,87 [0,49; 1,54] p=0,6323
>85 kg	27/36 (75,0%)	2,20 [0,82; 4,83]	21/45 (46,7%)	4,70 [2,79; NA]	3,43 [1,32; 8,91] p=0,0104	1,61 [1,12; 2,31] p=0,0108	28,30% [8,00%; 48,60%] p=0,0063	1,79 [1,01; 3,19] p=0,0471
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche UE)								
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	97/193 (50,3%)	14,85 [6,50; NA]	42/188 (22,3%)	NA [NA; NA]	3,49 [2,23; 5,47] p<0,0001	2,23 [1,65; 3,00] p<0,0001	27,70% [18,50%; 37,00%] p<0,0001	2,00 [1,37; 2,92] p=0,0003
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7098								
weiß	78/149 (52,3%)	9,56 [5,03; 21,95]	33/139 (23,7%)	NA [NA; NA]	3,53 [2,13; 5,85] p<0,0001	2,21 [1,58; 3,08] p<0,0001	28,60% [17,90%; 39,30%] p<0,0001	2,02 [1,32; 3,07] p=0,0011
asiatisch	13/30 (43,3%)	NA [3,38; NA]	7/34 (20,6%)	NA [NA; NA]	2,95 [0,98; 8,87] p=0,0519	2,10 [0,97; 4,58] p=0,0604	22,70% [0,40%; 45,10%] p=0,0460	1,61 [0,62; 4,23] p=0,3293

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
andere	6/14 (42,9%)	15,51 [1,51; NA]	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	4,88 [0,79; 30,29] p=0,0807	3,21 [0,77; 13,36] p=0,1083	29,50% [-1,60%; 60,60%] p=0,0629	2,93 [0,53; 16,05] p=0,2159
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche UE), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,4966								
ja	70/140 (50,0%)	14,85 [5,55; NA]	27/133 (20,3%)	NA [NA; NA]	3,93 [2,29; 6,72] p<0,0001	2,46 [1,69; 3,58] p<0,0001	29,70% [19,00%; 40,40%] p<0,0001	2,17 [1,37; 3,43] p=0,0010
nein	27/53 (50,9%)	20,01 [3,38; NA]	15/55 (27,3%)	NA [NA; NA]	2,77 [1,24; 6,17] p=0,0120	1,87 [1,13; 3,10] p=0,0155	23,70% [5,80%; 41,60%] p=0,0095	1,65 [0,85; 3,18] p=0,1355
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche UE), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5622								
≥60 ml/min	63/126 (50,0%)	16,66 [6,50; NA]	30/127 (23,6%)	NA [NA; NA]	3,23 [1,89; 5,54] p<0,0001	2,12 [1,48; 3,03] p<0,0001	26,40% [14,90%; 37,80%] p<0,0001	1,77 [1,12; 2,79] p=0,0142
<60 ml/min	34/67 (50,7%)	8,31 [3,02; NA]	12/61 (19,7%)	NA [NA; NA]	4,21 [1,91; 9,29] p=0,0003	2,58 [1,48; 4,51] p=0,0009	31,10% [15,50%; 46,70%] p<0,0001	2,52 [1,29; 4,94] p=0,0070
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4390								
<65	56/106 (52,8%)	9,56 [4,21; NA]	25/92 (27,2%)	NA [NA; NA]	3,00 [1,65; 5,45] p=0,0003	1,94 [1,33; 2,84] p=0,0006	25,70% [12,50%; 38,80%] p=0,0001	1,73 [1,06; 2,83] p=0,0280
≥65	41/87 (47,1%)	14,85 [4,67; NA]	17/96 (17,7%)	NA [NA; NA]	4,14 [2,12; 8,11] p<0,0001	2,66 [1,64; 4,32] p<0,0001	29,40% [16,40%; 42,40%] p<0,0001	2,35 [1,31; 4,22] p=0,0041

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2543								
männlich	52/106 (49,1%)	20,01 [4,67; NA]	21/115 (18,3%)	NA [NA; NA]	4,31 [2,35; 7,91] p<0,0001	2,69 [1,74; 4,14] p<0,0001	30,80% [18,90%; 42,60%] p<0,0001	2,48 [1,47; 4,18] p=0,0007
weiblich	45/87 (51,7%)	10,64 [4,34; NA]	21/73 (28,8%)	NA [NA; NA]	2,65 [1,37; 5,13] p=0,0034	1,80 [1,19; 2,72] p=0,0055	23,00% [8,20%; 37,70%] p=0,0023	1,50 [0,88; 2,58] p=0,1403
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche UE), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,3198								
>65 kg bis 85 kg	48/95 (50,5%)	7,95 [4,67; NA]	11/71 (15,5%)	NA [NA; NA]	5,57 [2,61; 11,89] p<0,0001	3,26 [1,83; 5,82] p<0,0001	35,00% [21,90%; 48,10%] p<0,0001	2,94 [1,50; 5,74] p=0,0016
≤65 kg	30/62 (48,4%)	20,20 [4,34; NA]	18/72 (25,0%)	NA [NA; NA]	2,81 [1,36; 5,83] p=0,0050	1,94 [1,20; 3,11] p=0,0065	23,40% [7,40%; 39,30%] p=0,0041	1,54 [0,83; 2,85] p=0,1703
>85 kg	19/36 (52,8%)	20,01 [1,61; NA]	13/45 (28,9%)	NA [NA; NA]	2,75 [1,10; 6,89] p=0,0299	1,83 [1,05; 3,17] p=0,0326	23,90% [2,90%; 44,90%] p=0,0258	1,94 [0,94; 4,00] p=0,0746
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche UE)								
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	94/193 (48,7%)	12,39 [6,47; NA]	52/188 (27,7%)	NA [NA; NA]	2,52 [1,64; 3,87] p<0,0001	1,77 [1,35; 2,33] p<0,0001	21,40% [11,80%; 30,90%] p<0,0001	1,54 [1,08; 2,19] p=0,0167

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4754								
weiß	82/149 (55,0%)	8,35 [4,43; 13,18]	43/139 (30,9%)	NA [NA; NA]	2,73 [1,69; 4,43] p<0,0001	1,78 [1,33; 2,37] p<0,0001	24,10% [13,00%; 35,20%] p<0,0001	1,52 [1,03; 2,23] p=0,0335
andere	7/14 (50,0%)	12,39 [0,30; NA]	4/15 (26,7%)	NA [3,25; NA]	2,75 [0,58; 12,98] p=0,2035	1,88 [0,70; 5,04] p=0,2130	23,30% [-11,10%; 57,80%] p=0,1843	2,32 [0,65; 8,30] p=0,1967
asiatisch	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	5/34 (14,7%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,30; 4,47] p=0,8306	1,13 [0,36; 3,54] p=0,8294	2,00% [-15,90%; 19,80%] p=0,8298	0,89 [0,24; 3,32] p=0,8629
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,6570								
ja	71/140 (50,7%)	11,34 [6,47; 20,89]	36/133 (27,1%)	NA [NA; NA]	2,77 [1,67; 4,60] p<0,0001	1,87 [1,36; 2,59] p=0,0001	23,60% [12,40%; 34,90%] p<0,0001	1,45 [0,95; 2,22] p=0,0817
nein	23/53 (43,4%)	NA [2,79; NA]	16/55 (29,1%)	NA [NA; NA]	1,87 [0,84; 4,14] p=0,1235	1,49 [0,89; 2,50] p=0,1277	14,30% [-3,60%; 32,30%] p=0,1182	1,67 [0,88; 3,19] p=0,1171
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0991								
≥60 ml/min	62/126 (49,2%)	10,51 [4,73; NA]	30/127 (23,6%)	NA [NA; NA]	3,13 [1,83; 5,37] p<0,0001	2,08 [1,45; 2,98] p<0,0001	25,60% [14,10%; 37,00%] p<0,0001	1,91 [1,22; 2,99] p=0,0050
<60 ml/min	32/67 (47,8%)	12,39 [5,49; NA]	22/61 (36,1%)	NA [4,86; NA]	1,62 [0,80; 3,29] p=0,1825	1,32 [0,87; 2,01] p=0,1874	11,70% [-5,30%; 28,70%] p=0,1770	0,98 [0,55; 1,74] p=0,9449

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9566								
<65	54/106 (50,9%)	12,39 [6,24; NA]	26/92 (28,3%)	NA [NA; NA]	2,64 [1,46; 4,77] p=0,0012	1,80 [1,24; 2,62] p=0,0021	22,70% [9,40%; 35,90%] p=0,0008	1,46 [0,90; 2,39] p=0,1276
≥65	40/87 (46,0%)	15,74 [4,73; NA]	26/96 (27,1%)	NA [NA; NA]	2,29 [1,24; 4,25] p=0,0080	1,70 [1,14; 2,53] p=0,0094	18,90% [5,20%; 32,60%] p=0,0070	1,58 [0,95; 2,62] p=0,0797
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5948								
weiblich	51/87 (58,6%)	6,47 [3,71; 13,80]	24/73 (32,9%)	NA [NA; NA]	2,89 [1,51; 5,53] p=0,0012	1,78 [1,23; 2,59] p=0,0023	25,70% [10,80%; 40,70%] p=0,0007	1,58 [0,95; 2,62] p=0,0749
männlich	43/106 (40,6%)	NA [10,51; NA]	28/115 (24,3%)	NA [NA; NA]	2,12 [1,19; 3,77] p=0,0101	1,67 [1,12; 2,48] p=0,0115	16,20% [4,00%; 28,40%] p=0,0092	1,41 [0,86; 2,31] p=0,1779
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche UE), Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1251								
>65 kg bis 85 kg	46/95 (48,4%)	11,34 [3,71; NA]	13/71 (18,3%)	NA [NA; NA]	4,19 [2,03; 8,64] p<0,0001	2,65 [1,55; 4,51] p=0,0004	30,10% [16,60%; 43,60%] p<0,0001	2,67 [1,43; 4,99] p=0,0022
≤65 kg	28/62 (45,2%)	20,89 [7,39; NA]	20/72 (27,8%)	NA [NA; NA]	2,14 [1,04; 4,39] p=0,0371	1,63 [1,02; 2,58] p=0,0395	17,40% [1,20%; 33,50%] p=0,0348	1,13 [0,60; 2,09] p=0,7095
>85 kg	20/36 (55,6%)	8,38 [2,33; NA]	19/45 (42,2%)	NA [3,25; NA]	1,71 [0,71; 4,14] p=0,2356	1,32 [0,84; 2,06] p=0,2316	13,30% [-8,40%; 35,10%] p=0,2289	1,04 [0,54; 2,03] p=0,9049

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
PT Tremor (Jegliche UE)								
PT Tremor (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	6,43 [1,42; 29,27] p=0,0065	6,09 [1,36; 27,21] p=0,0180	5,30% [1,50%; 9,00%] p=0,0056	4,86 [1,06; 22,24] p=0,0414
PT Tremor (Jegliche UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9999								
weiß	11/149 (7,4%)	NA [NA; NA]	1/139 (0,7%)	NA [NA; NA]	11,00 [1,40; 86,36] p=0,0048	10,26 [1,34; 78,45] p=0,0249	6,70% [2,20%; 11,10%] p=0,0032	8,28 [1,05; 65,39] p=0,0449
andere	1/14 (7,1%)	NA [NA; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,10% [-6,30%; 20,60%] p=0,2994	NA [NA; NA] NA
asiatisch	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,90% [-8,60%; 2,70%] p=0,3101	NA [NA; NA] p=0,9975
PT Tremor (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5950								
weiblich	9/87 (10,3%)	NA [NA; NA]	1/73 (1,4%)	NA [NA; NA]	8,31 [1,03; 67,21] p=0,0199	7,55 [0,98; 58,22] p=0,0524	9,00% [2,00%; 15,90%] p=0,0112	5,81 [0,71; 47,23] p=0,0997
männlich	3/106 (2,8%)	NA [NA; NA]	1/115 (0,9%)	NA [NA; NA]	3,32 [0,34; 32,42] p=0,2758	3,25 [0,34; 30,81] p=0,3035	2,00% [-1,60%; 5,50%] p=0,2836	3,25 [0,34; 31,27] p=0,3073

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
PT Husten mit Auswurf (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	13/193 (6,7%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	14,45 [1,86; 112,31] p=0,0012	12,53 [1,68; 93,72] p=0,0138	6,20% [2,50%; 9,80%] p=0,0010	8,64 [1,09; 68,30] p=0,0409
PT Husten mit Auswurf (Jegliche UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=1,0000								
weiß	11/149 (7,4%)	NA [NA; NA]	0/139 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,40% [3,20%; 11,60%] p=0,0006	NA [NA; NA] NA
asiatisch	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,07; 19,02] p=0,9289	1,13 [0,07; 17,34] p=0,9283	0,40% [-8,20%; 9,00%] p=0,9286	1,02 [0,06; 16,39] p=0,9882

Signifikante SOC und PT - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥3)

Anhang 4-I Tabelle 4-19: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥3)*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
PT Hypokaliämie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3))								
PT Hypokaliämie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	4/193 (2,1%)	NA [NA; NA]	10/188 (5,3%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,12; 1,25] p=0,1042	0,40 [0,13; 1,25] p=0,1159	-3,10% [-6,90%; 0,60%] p=0,1005	0,27 [0,07; 1,00] p=0,0495
PT Hypokaliämie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9924								
ja	4/140 (2,9%)	NA [NA; NA]	9/133 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,12; 1,35] p=0,1302	0,42 [0,13; 1,34] p=0,1429	-3,90% [-9,00%; 1,20%] p=0,1317	0,29 [0,08; 1,07] p=0,0631
nein	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/55 (1,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,80% [-5,30%; 1,70%] p=0,3129	NA [NA; NA] p=0,9975
PT Hypokaliämie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,7429								
≥60 ml/min	3/126 (2,4%)	NA [NA; NA]	7/127 (5,5%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,11; 1,66] p=0,2022	0,43 [0,11; 1,63] p=0,2160	-3,10% [-7,90%; 1,60%] p=0,1991	0,28 [0,06; 1,37] p=0,1166
<60 ml/min	1/67 (1,5%)	NA [NA; NA]	3/61 (4,9%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,03; 2,89] p=0,2678	0,30 [0,03; 2,84] p=0,2960	-3,40% [-9,60%; 2,70%] p=0,2753	0,25 [0,03; 2,43] p=0,2340

UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen

Anhang 4-I Tabelle 4-20: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	14/193 (7,3%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,20% [3,50%; 10,80%] p=0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9998								
<65	11/106 (10,4%)	NA [NA; NA]	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,40% [4,60%; 16,20%] p=0,0005	NA [NA; NA] NA
≥65	3/87 (3,4%)	NA [NA; NA]	0/96 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,40% [-0,40%; 7,30%] p=0,0779	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=1,0000								
weiß	10/149 (6,7%)	NA [NA; NA]	0/139 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,70% [2,70%; 10,70%] p=0,0011	NA [NA; NA] NA
asiatisch	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00% [-0,70%; 20,70%] p=0,0679	NA [NA; NA] NA

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
andere	1/14 (7,1%)	NA [NA; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,10% [-6,30%; 20,60%] p=0,2994	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=1,0000								
ja	10/140 (7,1%)	NA [NA; NA]	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,10% [2,90%; 11,40%] p=0,0010	NA [NA; NA] NA
nein	4/53 (7,5%)	NA [NA; NA]	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,50% [0,40%; 14,70%] p=0,0375	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle

Anhang 4-I Tabelle 4-21: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	22/193 (11,4%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,50% [7,00%; 16,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9999								
männlich	13/106 (12,3%)	NA [NA; NA]	0/115 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,30% [6,00%; 18,50%] p=0,0001	NA [NA; NA] NA
weiblich	9/87 (10,3%)	NA [NA; NA]	0/73 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,30% [3,90%; 16,70%] p=0,0015	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=1,0000								
<65	12/106 (11,3%)	NA [NA; NA]	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,30% [5,30%; 17,40%] p=0,0002	NA [NA; NA] NA
≥65	10/87 (11,5%)	NA [NA; NA]	0/96 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,50% [4,80%; 18,20%] p=0,0008	NA [NA; NA] NA

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=1,0000								
weiß	20/149 (13,4%)	NA [NA; NA]	0/139 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,40% [7,90%; 18,90%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
asiatisch	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,30% [-3,10%; 9,80%] p=0,3091	NA [NA; NA] NA
andere	1/14 (7,1%)	NA [NA; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,10% [-6,30%; 20,60%] p=0,2994	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=1,0000								
≤65 kg	3/62 (4,8%)	NA [NA; NA]	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,80% [-0,50%; 10,20%] p=0,0758	NA [NA; NA] NA
>65 kg bis 85 kg	14/95 (14,7%)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,70% [7,60%; 21,90%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
>85 kg	5/36 (13,9%)	NA [NA; NA]	0/45 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,90% [2,60%; 25,20%] p=0,0160	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9997								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
<60 ml/min	4/67 (6,0%)	NA [NA; NA]	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,00% [0,30%; 11,60%] p=0,0392	NA [NA; NA] NA
≥60 ml/min	18/126 (14,3%)	NA [NA; NA]	0/127 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,30% [8,20%; 20,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9998								
ja	13/140 (9,3%)	NA [NA; NA]	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,30% [4,50%; 14,10%] p=0,0002	NA [NA; NA] NA
nein	9/53 (17,0%)	NA [NA; NA]	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,00% [6,90%; 27,10%] p=0,0010	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie

Anhang 4-I Tabelle 4-22: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Neutropenie								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Neutropenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	21/193 (10,9%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,87; 3,86] p=0,1081	1,74 [0,88; 3,42] p=0,1109	4,70% [-0,90%; 10,30%] p=0,1032	1,66 [0,81; 3,40] p=0,1672
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Neutropenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4180								
männlich	7/106 (6,6%)	NA [NA; NA]	3/115 (2,6%)	NA [NA; NA]	2,64 [0,67; 10,48] p=0,1544	2,53 [0,67; 9,54] p=0,1700	4,00% [-1,60%; 9,50%] p=0,1585	2,52 [0,65; 9,75] p=0,1801
weiblich	14/87 (16,1%)	NA [NA; NA]	9/73 (12,3%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,55; 3,36] p=0,5005	1,30 [0,60; 2,84] p=0,5019	3,80% [-7,00%; 14,60%] p=0,4944	1,21 [0,52; 2,82] p=0,6653
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Neutropenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3192								
<65	8/106 (7,5%)	NA [NA; NA]	6/92 (6,5%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,39; 3,51] p=0,7795	1,16 [0,42; 3,21] p=0,7792	1,00% [-6,10%; 8,10%] p=0,7778	1,03 [0,34; 3,06] p=0,9602
≥65	13/87 (14,9%)	NA [NA; NA]	6/96 (6,3%)	NA [NA; NA]	2,63 [0,95; 7,27] p=0,0549	2,39 [0,95; 6,02] p=0,0641	8,70% [-0,20%; 17,60%] p=0,0561	2,38 [0,91; 6,27] p=0,0784

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Neutropenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2658								
weiß	15/149 (10,1%)	NA [NA; NA]	5/139 (3,6%)	NA [NA; NA]	3,00 [1,06; 8,49] p=0,0312	2,80 [1,04; 7,50] p=0,0407	6,50% [0,70%; 12,20%] p=0,0271	2,83 [1,03; 7,79] p=0,0440
asiatisch	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,36; 6,19] p=0,5765	1,42 [0,42; 4,80] p=0,5757	4,90% [-12,30%; 22,10%] p=0,5760	1,05 [0,26; 4,20] p=0,9461
andere	1/14 (7,1%)	NA [NA; NA]	3/15 (20,0%)	NA [4,17; NA]	0,31 [0,03; 3,38] p=0,3242	0,36 [0,04; 3,04] p=0,3463	-12,90% [-37,20%; 11,50%] p=0,3002	0,40 [0,04; 3,82] p=0,4228
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Neutropenie, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9074								
≤65 kg	12/62 (19,4%)	NA [NA; NA]	6/72 (8,3%)	NA [NA; NA]	2,64 [0,93; 7,52] p=0,0631	2,32 [0,93; 5,82] p=0,0724	11,00% [-0,70%; 22,70%] p=0,0654	2,13 [0,79; 5,76] p=0,1360
>65 kg bis 85 kg	9/95 (9,5%)	NA [NA; NA]	2/71 (2,8%)	NA [NA; NA]	3,61 [0,76; 17,26] p=0,0890	3,36 [0,75; 15,09] p=0,1132	6,70% [-0,40%; 13,70%] p=0,0636	3,44 [0,74; 15,91] p=0,1143
>85 kg	0/36 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/45 (8,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,90% [-17,20%; -0,60%] p=0,0361	NA [NA; NA] p=0,9950
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Neutropenie, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1604								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
<60 ml/min	11/67 (16,4%)	NA [NA; NA]	3/61 (4,9%)	NA [NA; NA]	3,80 [1,01; 14,34] p=0,0381	3,34 [0,98; 11,40] p=0,0545	11,50% [1,10%; 21,90%] p=0,0302	3,09 [0,85; 11,24] p=0,0864
≥60 ml/min	10/126 (7,9%)	NA [NA; NA]	9/127 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,44; 2,88] p=0,7980	1,12 [0,47; 2,66] p=0,7977	0,80% [-5,60%; 7,30%] p=0,7976	1,10 [0,45; 2,71] p=0,8354
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Neutropenie, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,5610								
ja	15/140 (10,7%)	NA [NA; NA]	7/133 (5,3%)	NA [NA; NA]	2,16 [0,85; 5,48] p=0,0988	2,04 [0,86; 4,84] p=0,1073	5,50% [-0,90%; 11,80%] p=0,0938	2,01 [0,82; 4,92] p=0,1284
nein	6/53 (11,3%)	NA [NA; NA]	5/55 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,36; 4,46] p=0,7030	1,25 [0,40; 3,84] p=0,7024	2,20% [-9,20%; 13,70%] p=0,7020	1,08 [0,31; 3,75] p=0,8971
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	2,14 [0,70; 6,54] p=0,1773	2,04 [0,71; 5,88] p=0,1846	2,70% [-1,20%; 6,50%] p=0,1707	1,77 [0,59; 5,30] p=0,3055
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5554								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
<65	4/106 (3,8%)	NA [NA; NA]	1/92 (1,1%)	NA [NA; NA]	3,57 [0,39; 32,51] p=0,2306	3,47 [0,40; 30,51] p=0,2617	2,70% [-1,50%; 6,90%] p=0,2100	2,57 [0,27; 24,75] p=0,4131
≥65	6/87 (6,9%)	NA [NA; NA]	4/96 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,46; 6,25] p=0,4184	1,66 [0,48; 5,67] p=0,4225	2,70% [-3,90%; 9,40%] p=0,4216	1,61 [0,46; 5,72] p=0,4582
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,4818								
ja	8/140 (5,7%)	NA [NA; NA]	3/133 (2,3%)	NA [NA; NA]	2,63 [0,68; 10,12] p=0,1471	2,53 [0,69; 9,35] p=0,1629	3,50% [-1,10%; 8,10%] p=0,1405	2,46 [0,65; 9,28] p=0,1835
nein	2/53 (3,8%)	NA [NA; NA]	2/55 (3,6%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,14; 7,66] p=0,9700	1,04 [0,15; 7,10] p=0,9699	0,10% [-7,00%; 7,30%] p=0,9699	0,52 [0,05; 5,77] p=0,5964

UE von besonderem Interesse - PT Anämie

Anhang 4-I Tabelle 4-23: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - PT Anämie*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Anämie								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Anämie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	49/193 (25,4%)	NA [NA; NA]	44/188 (23,4%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,69; 1,84] p=0,6302	1,09 [0,77; 1,53] p=0,6290	2,00% [-6,20%; 10,30%] p=0,6283	0,98 [0,65; 1,48] p=0,9186
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Anämie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4361								
männlich	25/106 (23,6%)	NA [NA; NA]	22/115 (19,1%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,68; 2,49] p=0,4199	1,23 [0,74; 2,05] p=0,4198	4,50% [-6,40%; 15,30%] p=0,4196	1,13 [0,63; 2,02] p=0,6760
weiblich	24/87 (27,6%)	NA [NA; NA]	22/73 (30,1%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,45; 1,75] p=0,7234	0,92 [0,56; 1,49] p=0,7223	-2,60% [-16,70%; 11,60%] p=0,7230	0,80 [0,44; 1,44] p=0,4536
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Anämie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5098								
<65	16/106 (15,1%)	NA [NA; NA]	15/92 (16,3%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,42; 1,97] p=0,8157	0,93 [0,48; 1,77] p=0,8152	-1,20% [-11,40%; 9,00%] p=0,8156	0,92 [0,45; 1,85] p=0,8094
≥65	33/87 (37,9%)	NA [7,39; NA]	29/96 (30,2%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,76; 2,61] p=0,2716	1,26 [0,84; 1,88] p=0,2716	7,70% [-6,00%; 21,40%] p=0,2700	1,08 [0,65; 1,80] p=0,7649

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Anämie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8112								
weiß	37/149 (24,8%)	NA [NA; NA]	31/139 (22,3%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,67; 1,99] p=0,6140	1,11 [0,73; 1,69] p=0,6139	2,50% [-7,30%; 12,30%] p=0,6128	0,98 [0,60; 1,60] p=0,9412
asiatisch	6/30 (20,0%)	NA [NA; NA]	7/34 (20,6%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,28; 3,27] p=0,9538	0,97 [0,37; 2,57] p=0,9535	-0,60% [-20,30%; 19,20%] p=0,9534	0,84 [0,28; 2,52] p=0,7624
andere	6/14 (42,9%)	NA [0,95; NA]	6/15 (40,0%)	NA [1,41; NA]	1,13 [0,26; 4,94] p=0,8781	1,07 [0,45; 2,55] p=0,8759	2,90% [-33,00%; 38,70%] p=0,8759	1,39 [0,44; 4,35] p=0,5748
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Anämie, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1931								
≤65 kg	21/62 (33,9%)	NA [NA; NA]	22/72 (30,6%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,56; 2,41] p=0,6830	1,11 [0,68; 1,81] p=0,6816	3,30% [-12,60%; 19,20%] p=0,6823	1,01 [0,55; 1,84] p=0,9856
>65 kg bis 85 kg	22/95 (23,2%)	NA [NA; NA]	10/71 (14,1%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,81; 4,18] p=0,1438	1,64 [0,83; 3,25] p=0,1526	9,10% [-2,60%; 20,80%] p=0,1293	1,52 [0,71; 3,25] p=0,2777
>85 kg	6/36 (16,7%)	NA [NA; NA]	12/45 (26,7%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,18; 1,65] p=0,2850	0,63 [0,26; 1,50] p=0,2933	-10,00% [-27,80%; 7,80%] p=0,2696	0,53 [0,20; 1,42] p=0,2082

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Anämie, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8643								
<60 ml/min	29/67 (43,3%)	NA [3,22; NA]	24/61 (39,3%)	NA [2,69; NA]	1,18 [0,58; 2,38] p=0,6526	1,10 [0,73; 1,67] p=0,6522	3,90% [-13,10%; 21,00%] p=0,6508	0,93 [0,53; 1,62] p=0,7931
≥60 ml/min	20/126 (15,9%)	NA [NA; NA]	20/127 (15,7%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,51; 1,98] p=0,9783	1,01 [0,57; 1,78] p=0,9783	0,10% [-8,90%; 9,10%] p=0,9783	0,97 [0,52; 1,80] p=0,9140
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Anämie, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,2810								
ja	39/140 (27,9%)	NA [NA; NA]	30/133 (22,6%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,77; 2,30] p=0,3147	1,24 [0,82; 1,87] p=0,3160	5,30% [-5,00%; 15,60%] p=0,3120	1,09 [0,67; 1,76] p=0,7356
nein	10/53 (18,9%)	NA [NA; NA]	14/55 (25,5%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,27; 1,70] p=0,4126	0,74 [0,36; 1,52] p=0,4140	-6,60% [-22,20%; 9,00%] p=0,4080	0,72 [0,32; 1,62] p=0,4275
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT Anämie								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT Anämie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	8/193 (4,1%)	NA [NA; NA]	9/188 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,30; 2,29] p=0,7307	0,85 [0,34; 2,13] p=0,7272	-0,70% [-4,80%; 3,30%] p=0,7259	0,81 [0,31; 2,12] p=0,6727
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT Anämie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1499								
männlich	4/106 (3,8%)	NA [NA; NA]	2/115 (1,7%)	NA [NA; NA]	2,22 [0,40; 12,35] p=0,3536	2,17 [0,41; 11,60] p=0,3652	2,00% [-2,30%; 6,40%] p=0,3586	2,06 [0,38; 11,26] p=0,4047

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
weiblich	4/87 (4,6%)	NA [NA; NA]	7/73 (9,6%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,13; 1,62] p=0,2154	0,48 [0,15; 1,57] p=0,2254	-5,00% [-13,10%; 3,10%] p=0,2249	0,47 [0,14; 1,59] p=0,2217
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT Anämie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2887								
<65	3/106 (2,8%)	NA [NA; NA]	1/92 (1,1%)	NA [NA; NA]	2,65 [0,27; 25,93] p=0,3857	2,60 [0,28; 24,60] p=0,4036	1,70% [-2,10%; 5,50%] p=0,3688	2,48 [0,26; 23,86] p=0,4328
≥65	5/87 (5,7%)	NA [NA; NA]	8/96 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,21; 2,13] p=0,4976	0,69 [0,23; 2,03] p=0,4997	-2,60% [-10,00%; 4,80%] p=0,4923	0,67 [0,22; 2,05] p=0,4812
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT Anämie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5137								
weiß	6/149 (4,0%)	NA [NA; NA]	4/139 (2,9%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,39; 5,13] p=0,5952	1,40 [0,40; 4,85] p=0,5965	1,10% [-3,10%; 5,40%] p=0,5923	1,40 [0,40; 4,96] p=0,6023
asiatisch	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,04; 3,62] p=0,3690	0,38 [0,04; 3,44] p=0,3878	-5,50% [-17,00%; 6,00%] p=0,3492	0,34 [0,04; 3,32] p=0,3570
andere	1/14 (7,1%)	NA [6,01; NA]	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,04; 6,22] p=0,5909	0,54 [0,05; 5,28] p=0,5928	-6,20% [-28,10%; 15,70%] p=0,5789	0,59 [0,05; 6,54] p=0,6691
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT Anämie, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4638								
≤65 kg	4/62 (6,5%)	NA [NA; NA]	7/72 (9,7%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,18; 2,30] p=0,4933	0,66 [0,20; 2,16] p=0,4960	-3,30% [-12,40%; 5,90%] p=0,4849	0,63 [0,18; 2,15] p=0,4595

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>65 kg bis 85 kg	4/95 (4,2%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	3,08 [0,34; 28,14] p=0,2975	2,99 [0,34; 26,17] p=0,3225	2,80% [-2,10%; 7,70%] p=0,2605	2,96 [0,33; 26,52] p=0,3315
>85 kg	0/36 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/45 (2,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,20% [-6,50%; 2,10%] p=0,3119	NA [NA; NA] p=0,9975
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT Anämie, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,2049								
<60 ml/min	7/67 (10,4%)	NA [NA; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,39; 4,36] p=0,6638	1,27 [0,43; 3,81] p=0,6637	2,30% [-7,80%; 12,30%] p=0,6607	1,24 [0,39; 3,91] p=0,7139
≥60 ml/min	1/126 (0,8%)	NA [NA; NA]	4/127 (3,1%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,03; 2,23] p=0,1791	0,25 [0,03; 2,22] p=0,2147	-2,40% [-5,80%; 1,10%] p=0,1757	0,24 [0,03; 2,16] p=0,2029
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT Anämie, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,3915								
ja	4/140 (2,9%)	NA [NA; NA]	6/133 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,17; 2,26] p=0,4679	0,63 [0,18; 2,19] p=0,4713	-1,70% [-6,10%; 2,80%] p=0,4691	0,59 [0,17; 2,09] p=0,4114
nein	4/53 (7,5%)	NA [NA; NA]	3/55 (5,5%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,30; 6,65] p=0,6603	1,38 [0,33; 5,89] p=0,6604	2,10% [-7,20%; 11,40%] p=0,6594	1,43 [0,32; 6,37] p=0,6427

UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie

Anhang 4-I Tabelle 4-24: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Thrombozytopenie								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Thrombozytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	34/193 (17,6%)	NA [NA; NA]	22/188 (11,7%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,92; 2,90] p=0,0950	1,52 [0,92; 2,51] p=0,1012	6,00% [-1,00%; 13,10%] p=0,0948	1,49 [0,86; 2,57] p=0,1525
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Thrombozytopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8393								
männlich	22/106 (20,8%)	NA [NA; NA]	15/115 (13,0%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,85; 3,58] p=0,1259	1,59 [0,87; 2,90] p=0,1298	7,70% [-2,20%; 17,60%] p=0,1258	1,56 [0,81; 3,04] p=0,1863
weiblich	12/87 (13,8%)	NA [NA; NA]	7/73 (9,6%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,56; 4,06] p=0,4144	1,44 [0,60; 3,46] p=0,4174	4,20% [-5,70%; 14,10%] p=0,4055	1,33 [0,52; 3,43] p=0,5561
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Thrombozytopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4440								
<65	13/106 (12,3%)	NA [NA; NA]	9/92 (9,8%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,52; 3,17] p=0,5804	1,25 [0,56; 2,80] p=0,5809	2,50% [-6,20%; 11,20%] p=0,5765	1,21 [0,52; 2,84] p=0,6548
≥65	21/87 (24,1%)	NA [NA; NA]	13/96 (13,5%)	NA [NA; NA]	2,03 [0,95; 4,36] p=0,0664	1,78 [0,95; 3,34] p=0,0712	10,60% [-0,70%; 21,90%] p=0,0661	1,72 [0,85; 3,48] p=0,1336

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Thrombozytopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3259								
weiß	26/149 (17,4%)	NA [NA; NA]	12/139 (8,6%)	NA [NA; NA]	2,24 [1,08; 4,63] p=0,0274	2,02 [1,06; 3,85] p=0,0322	8,80% [1,10%; 16,50%] p=0,0244	1,97 [0,99; 3,91] p=0,0543
asiatisch	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	7/34 (20,6%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,22; 2,75] p=0,6907	0,81 [0,29; 2,28] p=0,6897	-3,90% [-23,00%; 15,10%] p=0,6865	0,60 [0,18; 2,06] p=0,4199
andere	3/14 (21,4%)	NA [2,33; NA]	3/15 (20,0%)	NA [3,75; NA]	1,09 [0,18; 6,58] p=0,9257	1,07 [0,26; 4,46] p=0,9244	1,40% [-28,10%; 31,00%] p=0,9244	1,49 [0,30; 7,42] p=0,6267
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Thrombozytopenie, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,3930								
≤65 kg	14/62 (22,6%)	NA [NA; NA]	7/72 (9,7%)	NA [NA; NA]	2,71 [1,01; 7,22] p=0,0420	2,32 [1,00; 5,39] p=0,0496	12,90% [0,40%; 25,30%] p=0,0430	2,19 [0,88; 5,50] p=0,0940
>65 kg bis 85 kg	15/95 (15,8%)	NA [NA; NA]	8/71 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,59; 3,70] p=0,4055	1,40 [0,63; 3,12] p=0,4091	4,50% [-5,90%; 14,90%] p=0,3934	1,38 [0,58; 3,29] p=0,4684
>85 kg	5/36 (13,9%)	NA [NA; NA]	7/45 (15,6%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,25; 3,03] p=0,8348	0,89 [0,31; 2,58] p=0,8341	-1,70% [-17,20%; 13,80%] p=0,8329	0,80 [0,25; 2,53] p=0,7046

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Thrombozytopenie, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0624								
<60 ml/min	17/67 (25,4%)	NA [NA; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	3,81 [1,31; 11,07] p=0,0104	3,10 [1,22; 7,88] p=0,0178	17,20% [4,70%; 29,70%] p=0,0070	3,02 [1,11; 8,26] p=0,0308
≥60 ml/min	17/126 (13,5%)	NA [NA; NA]	17/127 (13,4%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,49; 2,08] p=0,9803	1,01 [0,54; 1,88] p=0,9802	0,10% [-8,30%; 8,50%] p=0,9802	0,94 [0,48; 1,86] p=0,8635
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Thrombozytopenie, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,6122								
ja	25/140 (17,9%)	NA [NA; NA]	17/133 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,76; 2,89] p=0,2462	1,40 [0,79; 2,47] p=0,2491	5,10% [-3,40%; 13,60%] p=0,2425	1,29 [0,69; 2,42] p=0,4218
nein	9/53 (17,0%)	NA [NA; NA]	5/55 (9,1%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,64; 6,56] p=0,2245	1,87 [0,67; 5,21] p=0,2326	7,90% [-4,80%; 20,50%] p=0,2213	1,94 [0,65; 5,80] p=0,2338

UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie

Anhang 4-I Tabelle 4-25: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	37/193 (19,2%)	NA [NA; NA]	28/188 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,80; 2,32] p=0,2617	1,29 [0,82; 2,03] p=0,2623	4,40% [-3,20%; 12,00%] p=0,2593	1,33 [0,81; 2,17] p=0,2594
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1294								
männlich	25/106 (23,6%)	NA [NA; NA]	16/115 (13,9%)	NA [NA; NA]	1,91 [0,95; 3,82] p=0,0652	1,70 [0,96; 3,00] p=0,0692	9,70% [-0,60%; 19,90%] p=0,0647	1,80 [0,96; 3,38] p=0,0656
weiblich	12/87 (13,8%)	NA [NA; NA]	12/73 (16,4%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,34; 1,94] p=0,6417	0,84 [0,40; 1,75] p=0,6409	-2,60% [-13,80%; 8,50%] p=0,6426	0,82 [0,37; 1,84] p=0,6371
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4962								
<65	17/106 (16,0%)	NA [NA; NA]	9/92 (9,8%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,74; 4,17] p=0,1948	1,64 [0,77; 3,50] p=0,2013	6,30% [-3,00%; 15,50%] p=0,1853	1,70 [0,76; 3,81] p=0,1993
≥65	20/87 (23,0%)	NA [NA; NA]	19/96 (19,8%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,60; 2,46] p=0,5989	1,16 [0,67; 2,03] p=0,5982	3,20% [-8,70%; 15,10%] p=0,5986	1,19 [0,63; 2,22] p=0,5965

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8101								
weiß	20/149 (13,4%)	NA [NA; NA]	14/139 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,67; 2,86] p=0,3793	1,33 [0,70; 2,53] p=0,3811	3,40% [-4,10%; 10,80%] p=0,3758	1,34 [0,68; 2,65] p=0,4044
asiatisch	12/30 (40,0%)	NA [2,07; NA]	11/34 (32,4%)	NA [4,40; NA]	1,39 [0,50; 3,88] p=0,5279	1,24 [0,64; 2,38] p=0,5251	7,60% [-15,90%; 31,20%] p=0,5245	1,33 [0,59; 3,03] p=0,4894
andere	5/14 (35,7%)	NA [1,87; NA]	3/15 (20,0%)	NA [1,74; NA]	2,22 [0,42; 11,83] p=0,3525	1,79 [0,52; 6,12] p=0,3564	15,70% [-16,50%; 48,00%] p=0,3395	2,14 [0,51; 8,97] p=0,2989
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,3107								
≤65 kg	16/62 (25,8%)	NA [NA; NA]	11/72 (15,3%)	NA [NA; NA]	1,93 [0,82; 4,55] p=0,1312	1,69 [0,85; 3,36] p=0,1356	10,50% [-3,20%; 24,20%] p=0,1320	1,78 [0,83; 3,85] p=0,1401
>65 kg bis 85 kg	16/95 (16,8%)	NA [NA; NA]	8/71 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,64; 3,97] p=0,3138	1,50 [0,68; 3,30] p=0,3193	5,60% [-4,90%; 16,10%] p=0,2991	1,56 [0,67; 3,65] p=0,3017
>85 kg	5/36 (13,9%)	NA [NA; NA]	9/45 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,20; 2,13] p=0,4726	0,69 [0,26; 1,89] p=0,4755	-6,10% [-22,40%; 10,10%] p=0,4612	0,65 [0,22; 1,94] p=0,4415

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0032								
<60 ml/min	19/67 (28,4%)	NA [NA; NA]	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	5,64 [1,80; 17,72] p=0,0014	4,33 [1,56; 12,00] p=0,0049	21,80% [9,30%; 34,30%] p=0,0006	4,84 [1,65; 14,23] p=0,0042
≥60 ml/min	18/126 (14,3%)	NA [NA; NA]	24/127 (18,9%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,37; 1,40] p=0,3252	0,76 [0,43; 1,32] p=0,3268	-4,60% [-13,80%; 4,50%] p=0,3231	0,75 [0,41; 1,38] p=0,3480
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9192								
ja	28/140 (20,0%)	NA [NA; NA]	20/133 (15,0%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,75; 2,65] p=0,2825	1,33 [0,79; 2,24] p=0,2847	5,00% [-4,00%; 14,00%] p=0,2792	1,33 [0,75; 2,37] p=0,3260
nein	9/53 (17,0%)	NA [NA; NA]	8/55 (14,5%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,43; 3,39] p=0,7295	1,17 [0,49; 2,80] p=0,7286	2,40% [-11,30%; 16,20%] p=0,7284	1,25 [0,48; 3,23] p=0,6523
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	25/193 (13,0%)	NA [NA; NA]	19/188 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,71; 2,55] p=0,3615	1,30 [0,74; 2,28] p=0,3610	3,00% [-3,40%; 9,40%] p=0,3571	1,30 [0,72; 2,38] p=0,3829

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0742								
männlich	19/106 (17,9%)	NA [NA; NA]	11/115 (9,6%)	NA [NA; NA]	2,06 [0,93; 4,57] p=0,0705	1,87 [0,94; 3,75] p=0,0761	8,40% [-0,70%; 17,40%] p=0,0708	1,90 [0,90; 3,99] p=0,0906
weiblich	6/87 (6,9%)	NA [NA; NA]	8/73 (11,0%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,20; 1,82] p=0,3666	0,63 [0,23; 1,73] p=0,3696	-4,10% [-13,00%; 4,90%] p=0,3725	0,60 [0,21; 1,73] p=0,3411
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4761								
<65	9/106 (8,5%)	NA [NA; NA]	4/92 (4,3%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,61; 6,86] p=0,2416	1,95 [0,62; 6,13] p=0,2516	4,10% [-2,60%; 10,90%] p=0,2288	1,95 [0,60; 6,32] p=0,2685
≥65	16/87 (18,4%)	NA [NA; NA]	15/96 (15,6%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,56; 2,64] p=0,6194	1,18 [0,62; 2,24] p=0,6187	2,80% [-8,10%; 13,70%] p=0,6193	1,15 [0,57; 2,33] p=0,6982
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8492								
weiß	12/149 (8,1%)	NA [NA; NA]	7/139 (5,0%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,63; 4,32] p=0,3034	1,60 [0,65; 3,94] p=0,3082	3,00% [-2,70%; 8,70%] p=0,2981	1,53 [0,60; 3,90] p=0,3690
asiatisch	10/30 (33,3%)	NA [3,32; NA]	10/34 (29,4%)	NA [4,96; NA]	1,20 [0,42; 3,46] p=0,7375	1,13 [0,55; 2,34] p=0,7355	3,90% [-18,90%; 26,70%] p=0,7359	1,16 [0,48; 2,78] p=0,7464
andere	3/14 (21,4%)	NA [1,87; NA]	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,25; 12,60] p=0,5709	1,61 [0,31; 8,24] p=0,5693	8,10% [-19,40%; 35,60%] p=0,5644	2,06 [0,34; 12,35] p=0,4291

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,7069								
≤65 kg	13/62 (21,0%)	NA [NA; NA]	9/72 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,86 [0,73; 4,70] p=0,1887	1,68 [0,77; 3,66] p=0,1932	8,50% [-4,20%; 21,20%] p=0,1909	1,67 [0,71; 3,91] p=0,2369
>65 kg bis 85 kg	9/95 (9,5%)	NA [NA; NA]	6/71 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,38; 3,35] p=0,8206	1,12 [0,42; 3,00] p=0,8203	1,00% [-7,70%; 9,80%] p=0,8187	1,13 [0,40; 3,17] p=0,8165
>85 kg	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	4/45 (8,9%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,20; 4,46] p=0,9300	0,94 [0,22; 3,92] p=0,9296	-0,60% [-12,80%; 11,70%] p=0,9293	0,81 [0,18; 3,63] p=0,7836
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,0057								
<60 ml/min	14/67 (20,9%)	NA [NA; NA]	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	7,79 [1,69; 35,89] p=0,0027	6,37 [1,51; 26,91] p=0,0117	17,60% [6,90%; 28,30%] p=0,0013	6,49 [1,48; 28,57] p=0,0134
≥60 ml/min	11/126 (8,7%)	NA [NA; NA]	17/127 (13,4%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,28; 1,38] p=0,2388	0,65 [0,32; 1,34] p=0,2428	-4,70% [-12,40%; 3,00%] p=0,2363	0,62 [0,29; 1,32] p=0,2169
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,7366								
ja	19/140 (13,6%)	NA [NA; NA]	13/133 (9,8%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,69; 3,07] p=0,3305	1,39 [0,71; 2,70] p=0,3329	3,80% [-3,80%; 11,40%] p=0,3270	1,33 [0,66; 2,70] p=0,4252
nein	6/53 (11,3%)	NA [NA; NA]	6/55 (10,9%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,31; 3,46] p=0,9460	1,04 [0,36; 3,02] p=0,9457	0,40% [-11,40%; 12,30%] p=0,9458	1,04 [0,34; 3,24] p=0,9405

UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie

Anhang 4-I Tabelle 4-26: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - PT Leukopenie*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Leukopenie								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Leukopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	11/193 (5,7%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,59; 4,53] p=0,3513	1,55 [0,61; 3,93] p=0,3549	2,00% [-2,10%; 6,00%] p=0,3414	1,56 [0,60; 4,05] p=0,3612
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Leukopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0432								
männlich	8/106 (7,5%)	NA [NA; NA]	2/115 (1,7%)	NA [NA; NA]	4,61 [0,96; 22,23] p=0,0384	4,34 [0,94; 19,98] p=0,0595	5,80% [0,20%; 11,40%] p=0,0409	4,26 [0,91; 20,08] p=0,0668
weiblich	3/87 (3,4%)	NA [NA; NA]	5/73 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,11; 2,10] p=0,3270	0,50 [0,13; 2,04] p=0,3357	-3,40% [-10,30%; 3,50%] p=0,3373	0,49 [0,12; 2,07] p=0,3347
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Leukopenie, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9945								
≤65 kg	7/62 (11,3%)	NA [NA; NA]	3/72 (4,2%)	NA [NA; NA]	2,93 [0,72; 11,85] p=0,1191	2,71 [0,73; 10,03] p=0,1356	7,10% [-2,00%; 16,30%] p=0,1262	2,63 [0,68; 10,18] p=0,1617
>65 kg bis 85 kg	4/95 (4,2%)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4%)	NA [NA; NA]	3,08 [0,34; 28,14] p=0,2975	2,99 [0,34; 26,17] p=0,3225	2,80% [-2,10%; 7,70%] p=0,2605	3,04 [0,34; 27,20] p=0,3200

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>85 kg	0/36 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/45 (6,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,70% [-14,00%; 0,60%] p=0,0730	NA [NA; NA] p=0,9957
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Leukopenie, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1324								
<60 ml/min	6/67 (9,0%)	NA [NA; NA]	1/61 (1,6%)	NA [NA; NA]	5,90 [0,69; 50,50] p=0,0701	5,46 [0,68; 44,09] p=0,1110	7,30% [-0,20%; 14,90%] p=0,0573	5,21 [0,63; 43,30] p=0,1269
≥60 ml/min	5/126 (4,0%)	NA [NA; NA]	6/127 (4,7%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,25; 2,80] p=0,7685	0,84 [0,26; 2,68] p=0,7684	-0,80% [-5,80%; 4,30%] p=0,7680	0,84 [0,26; 2,74] p=0,7683
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Leukopenie, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,5765								
ja	8/140 (5,7%)	NA [NA; NA]	4/133 (3,0%)	NA [NA; NA]	1,96 [0,57; 6,65] p=0,2764	1,90 [0,59; 6,16] p=0,2849	2,70% [-2,10%; 7,50%] p=0,2708	1,86 [0,56; 6,17] p=0,3122
nein	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	3/55 (5,5%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,20; 5,40] p=0,9629	1,04 [0,22; 4,92] p=0,9628	0,20% [-8,40%; 8,90%] p=0,9628	1,05 [0,21; 5,22] p=0,9498

UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen

Anhang 4-I Tabelle 4-27: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	61/193 (31,6%)	NA [NA; NA]	26/188 (13,8%)	NA [NA; NA]	2,97 [1,77; 4,99] p<0,0001	2,32 [1,53; 3,51] p<0,0001	18,00% [9,90%; 26,20%] p<0,0001	1,99 [1,24; 3,19] p=0,0045
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0305								
männlich	36/106 (34,0%)	NA [NA; NA]	11/115 (9,6%)	NA [NA; NA]	4,86 [2,32; 10,19] p<0,0001	3,55 [1,91; 6,61] p<0,0001	24,40% [13,90%; 34,90%] p<0,0001	3,19 [1,60; 6,37] p=0,0010
weiblich	25/87 (28,7%)	NA [NA; NA]	15/73 (20,5%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,75; 3,25] p=0,2350	1,40 [0,80; 2,45] p=0,2400	8,20% [-5,10%; 21,50%] p=0,2268	1,14 [0,59; 2,21] p=0,6988
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8748								
<65	29/106 (27,4%)	NA [NA; NA]	10/92 (10,9%)	NA [NA; NA]	3,09 [1,41; 6,76] p=0,0037	2,52 [1,30; 4,88] p=0,0063	16,50% [5,90%; 27,10%] p=0,0023	2,36 [1,14; 4,90] p=0,0209
≥65	32/87 (36,8%)	NA [12,03; NA]	16/96 (16,7%)	NA [NA; NA]	2,91 [1,46; 5,81] p=0,0021	2,21 [1,30; 3,73] p=0,0031	20,10% [7,50%; 32,70%] p=0,0017	1,81 [0,96; 3,39] p=0,0646

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4357								
weiß	48/149 (32,2%)	NA [NA; NA]	22/139 (15,8%)	NA [NA; NA]	2,53 [1,43; 4,47] p=0,0012	2,04 [1,30; 3,19] p=0,0019	16,40% [6,70%; 26,00%] p=0,0009	1,68 [0,99; 2,83] p=0,0524
asiatisch	7/30 (23,3%)	NA [NA; NA]	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	10,04 [1,16; 87,25] p=0,0146	7,93 [1,03; 60,83] p=0,0463	20,40% [4,20%; 36,60%] p=0,0134	7,82 [0,96; 63,63] p=0,0544
andere	6/14 (42,9%)	10,94 [1,54; NA]	3/15 (20,0%)	NA [4,63; NA]	3,00 [0,58; 15,61] p=0,1914	2,14 [0,66; 6,97] p=0,2052	22,90% [-10,00%; 55,70%] p=0,1732	2,70 [0,64; 11,46] p=0,1785
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1388								
≤65 kg	22/62 (35,5%)	NA [10,94; NA]	10/72 (13,9%)	NA [NA; NA]	3,41 [1,46; 7,95] p=0,0036	2,56 [1,31; 4,97] p=0,0058	21,60% [7,30%; 35,90%] p=0,0032	2,31 [1,08; 4,95] p=0,0307
>65 kg bis 85 kg	28/95 (29,5%)	NA [NA; NA]	5/71 (7,0%)	NA [NA; NA]	5,52 [2,01; 15,15] p=0,0004	4,18 [1,70; 10,30] p=0,0018	22,40% [11,50%; 33,40%] p<0,0001	3,61 [1,37; 9,54] p=0,0096
>85 kg	11/36 (30,6%)	NA [7,79; NA]	11/45 (24,4%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,51; 3,63] p=0,5414	1,25 [0,61; 2,55] p=0,5388	6,10% [-13,50%; 25,70%] p=0,5411	1,04 [0,43; 2,50] p=0,9334

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3185								
<60 ml/min	24/67 (35,8%)	NA [12,03; NA]	12/61 (19,7%)	NA [NA; NA]	2,28 [1,02; 5,10] p=0,0432	1,82 [1,00; 3,32] p=0,0502	16,10% [0,90%; 31,40%] p=0,0374	1,43 [0,70; 2,94] p=0,3257
≥60 ml/min	37/126 (29,4%)	NA [NA; NA]	14/127 (11,0%)	NA [NA; NA]	3,36 [1,71; 6,59] p=0,0003	2,66 [1,52; 4,68] p=0,0007	18,30% [8,70%; 28,00%] p=0,0002	2,39 [1,27; 4,50] p=0,0067
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,0656								
ja	50/140 (35,7%)	NA [NA; NA]	16/133 (12,0%)	NA [NA; NA]	4,06 [2,17; 7,60] p<0,0001	2,97 [1,78; 4,95] p<0,0001	23,70% [14,00%; 33,40%] p<0,0001	2,51 [1,41; 4,47] p=0,0018
nein	11/53 (20,8%)	NA [NA; NA]	10/55 (18,2%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,45; 3,06] p=0,7367	1,14 [0,53; 2,46] p=0,7358	2,60% [-12,40%; 17,50%] p=0,7357	1,08 [0,45; 2,60] p=0,8628

UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Anhang 4-I Tabelle 4-28: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	136/193 (70,5%)	3,58 [2,76; 4,43]	101/188 (53,7%)	4,47 [2,92; 5,78]	2,07 [1,36; 3,17] p=0,0008	1,31 [1,12; 1,54] p=0,0009	16,80% [7,30%; 26,40%] p=0,0006	1,11 [0,85; 1,46] p=0,4292
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0193								
männlich	74/106 (69,8%)	3,68 [2,66; 5,09]	50/115 (43,5%)	NA [3,78; NA]	3,01 [1,73; 5,24] p<0,0001	1,61 [1,26; 2,05] p=0,0001	26,30% [13,70%; 38,90%] p<0,0001	1,44 [0,99; 2,09] p=0,0532
weiblich	62/87 (71,3%)	3,09 [2,60; 4,70]	51/73 (69,9%)	2,56 [2,23; 3,25]	1,07 [0,54; 2,12] p=0,8468	1,02 [0,83; 1,25] p=0,8466	1,40% [-12,80%; 15,60%] p=0,8465	0,80 [0,55; 1,18] p=0,2585
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6148								
<65	78/106 (73,6%)	3,22 [2,66; 4,53]	49/92 (53,3%)	4,80 [2,60; NA]	2,44 [1,35; 4,43] p=0,0030	1,38 [1,11; 1,73] p=0,0045	20,30% [7,10%; 33,50%] p=0,0026	1,21 [0,83; 1,75] p=0,3184
≥65	58/87 (66,7%)	3,78 [2,37; 5,45]	52/96 (54,2%)	3,25 [2,56; 6,28]	1,69 [0,93; 3,08] p=0,0855	1,23 [0,97; 1,56] p=0,0853	12,50% [-1,60%; 26,60%] p=0,0812	1,06 [0,72; 1,57] p=0,7585

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1378								
weiß	102/149 (68,5%)	3,71 [2,86; 4,73]	72/139 (51,8%)	4,60 [2,79; NA]	2,02 [1,25; 3,26] p=0,0039	1,32 [1,09; 1,60] p=0,0048	16,70% [5,50%; 27,80%] p=0,0035	1,09 [0,80; 1,50] p=0,5773
asiatisch	22/30 (73,3%)	3,09 [1,87; 7,03]	21/34 (61,8%)	3,94 [1,94; 5,13]	1,70 [0,59; 4,94] p=0,3291	1,19 [0,84; 1,67] p=0,3242	11,60% [-11,20%; 34,30%] p=0,3188	0,94 [0,50; 1,75] p=0,8401
andere	12/14 (85,7%)	1,87 [1,15; 2,76]	8/15 (53,3%)	4,53 [1,15; NA]	5,25 [0,86; 32,02] p=0,0642	1,61 [0,96; 2,70] p=0,0734	32,40% [1,20%; 63,60%] p=0,0419	2,83 [1,12; 7,12] p=0,0277
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,0006								
≤65 kg	43/62 (69,4%)	4,30 [2,76; 7,29]	50/72 (69,4%)	2,60 [1,94; 3,78]	1,00 [0,48; 2,08] p=0,9911	1,00 [0,80; 1,25] p=0,9910	-0,10% [-15,70%; 15,60%] p=0,9910	0,65 [0,42; 1,00] p=0,0525
>65 kg bis 85 kg	71/95 (74,7%)	2,76 [2,00; 3,88]	28/71 (39,4%)	NA [4,80; NA]	4,54 [2,34; 8,82] p<0,0001	1,90 [1,39; 2,59] p<0,0001	35,30% [21,00%; 49,60%] p<0,0001	2,15 [1,37; 3,35] p=0,0008
>85 kg	22/36 (61,1%)	4,30 [2,86; 9,99]	23/45 (51,1%)	5,22 [2,30; NA]	1,50 [0,62; 3,66] p=0,3711	1,20 [0,81; 1,76] p=0,3651	10,00% [-11,60%; 31,60%] p=0,3644	0,91 [0,49; 1,65] p=0,7442

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1010								
<60 ml/min	47/67 (70,1%)	3,12 [2,10; 4,70]	37/61 (60,7%)	2,63 [1,71; 3,25]	1,52 [0,73; 3,17] p=0,2606	1,16 [0,90; 1,49] p=0,2645	9,50% [-6,90%; 25,90%] p=0,2578	0,85 [0,55; 1,33] p=0,4887
≥60 ml/min	89/126 (70,6%)	3,68 [2,69; 5,09]	64/127 (50,4%)	5,13 [3,78; NA]	2,37 [1,41; 3,97] p=0,0010	1,40 [1,14; 1,72] p=0,0013	20,20% [8,50%; 32,00%] p=0,0008	1,28 [0,92; 1,79] p=0,1426
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,8443								
ja	102/140 (72,9%)	3,12 [2,40; 4,43]	72/133 (54,1%)	3,68 [2,56; 5,78]	2,27 [1,37; 3,77] p=0,0013	1,35 [1,12; 1,62] p=0,0018	18,70% [7,50%; 29,90%] p=0,0011	1,12 [0,82; 1,53] p=0,4831
nein	34/53 (64,2%)	3,94 [2,76; 15,74]	29/55 (52,7%)	5,13 [2,92; NA]	1,60 [0,74; 3,47] p=0,2308	1,22 [0,88; 1,68] p=0,2313	11,40% [-7,00%; 29,90%] p=0,2252	1,14 [0,68; 1,90] p=0,6218
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	39/193 (20,2%)	NA [NA; NA]	19/188 (10,1%)	NA [NA; NA]	2,37 [1,29; 4,33] p=0,0048	2,03 [1,22; 3,36] p=0,0061	10,30% [3,30%; 17,20%] p=0,0040	1,42 [0,79; 2,54] p=0,2387

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5606								
männlich	23/106 (21,7%)	NA [NA; NA]	11/115 (9,6%)	NA [NA; NA]	2,62 [1,21; 5,68] p=0,0127	2,27 [1,16; 4,42] p=0,0163	12,10% [2,60%; 21,60%] p=0,0124	1,43 [0,65; 3,10] p=0,3725
weiblich	16/87 (18,4%)	NA [NA; NA]	8/73 (11,0%)	NA [NA; NA]	1,83 [0,73; 4,56] p=0,1911	1,68 [0,76; 3,70] p=0,1988	7,40% [-3,40%; 18,30%] p=0,1792	1,34 [0,56; 3,22] p=0,5132
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9664								
<65	19/106 (17,9%)	NA [NA; NA]	8/92 (8,7%)	NA [NA; NA]	2,29 [0,95; 5,52] p=0,0598	2,06 [0,95; 4,49] p=0,0682	9,20% [-0,10%; 18,50%] p=0,0517	1,34 [0,56; 3,25] p=0,5102
≥65	20/87 (23,0%)	NA [NA; NA]	11/96 (11,5%)	NA [NA; NA]	2,31 [1,03; 5,15] p=0,0384	2,01 [1,02; 3,94] p=0,0435	11,50% [0,60%; 22,40%] p=0,0381	1,48 [0,68; 3,22] p=0,3229

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4904								
weiß	26/149 (17,4%)	NA [NA; NA]	13/139 (9,4%)	NA [NA; NA]	2,05 [1,01; 4,17] p=0,0451	1,87 [1,00; 3,48] p=0,0502	8,10% [0,30%; 15,90%] p=0,0414	1,23 [0,60; 2,50] p=0,5761
asiatisch	8/30 (26,7%)	NA [NA; NA]	5/34 (14,7%)	NA [NA; NA]	2,11 [0,61; 7,34] p=0,2390	1,81 [0,67; 4,95] p=0,2451	12,00% [-7,80%; 31,80%] p=0,2365	1,29 [0,39; 4,24] p=0,6713
andere	5/14 (35,7%)	NA [2,07; NA]	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	7,78 [0,78; 77,93] p=0,0579	5,36 [0,71; 40,37] p=0,1034	29,00% [1,00%; 57,10%] p=0,0427	5,04 [0,56; 45,12] p=0,1484
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4563								
≤65 kg	11/62 (17,7%)	NA [NA; NA]	8/72 (11,1%)	NA [NA; NA]	1,73 [0,65; 4,61] p=0,2744	1,60 [0,69; 3,72] p=0,2777	6,60% [-5,30%; 18,60%] p=0,2773	1,09 [0,41; 2,90] p=0,8636
>65 kg bis 85 kg	22/95 (23,2%)	NA [NA; NA]	6/71 (8,5%)	NA [NA; NA]	3,27 [1,25; 8,55] p=0,0126	2,74 [1,17; 6,40] p=0,0199	14,70% [4,00%; 25,40%] p=0,0069	2,06 [0,81; 5,27] p=0,1294
>85 kg	6/36 (16,7%)	NA [NA; NA]	5/45 (11,1%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,45; 5,74] p=0,4711	1,50 [0,50; 4,52] p=0,4712	5,60% [-9,70%; 20,80%] p=0,4752	0,89 [0,24; 3,33] p=0,8637

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,9672								
<60 ml/min	18/67 (26,9%)	NA [NA; NA]	8/61 (13,1%)	NA [NA; NA]	2,43 [0,97; 6,10] p=0,0544	2,05 [0,96; 4,37] p=0,0634	13,80% [0,20%; 27,30%] p=0,0472	1,52 [0,64; 3,62] p=0,3475
≥60 ml/min	21/126 (16,7%)	NA [NA; NA]	11/127 (8,7%)	NA [NA; NA]	2,11 [0,97; 4,58] p=0,0559	1,92 [0,97; 3,82] p=0,0617	8,00% [-0,10%; 16,10%] p=0,0539	1,25 [0,57; 2,74] p=0,5840
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,8597								
ja	33/140 (23,6%)	NA [NA; NA]	16/133 (12,0%)	NA [NA; NA]	2,25 [1,18; 4,33] p=0,0132	1,96 [1,13; 3,39] p=0,0161	11,50% [2,60%; 20,50%] p=0,0114	1,29 [0,68; 2,43] p=0,4399
nein	6/53 (11,3%)	NA [NA; NA]	3/55 (5,5%)	NA [NA; NA]	2,21 [0,52; 9,35] p=0,2724	2,08 [0,55; 7,88] p=0,2832	5,90% [-4,60%; 16,30%] p=0,2703	1,74 [0,41; 7,28] p=0,4494
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	38/193 (19,7%)	NA [NA; NA]	16/188 (8,5%)	NA [NA; NA]	2,66 [1,42; 4,97] p=0,0017	2,32 [1,33; 4,03] p=0,0028	11,10% [4,30%; 18,00%] p=0,0015	1,49 [0,80; 2,79] p=0,2116

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6003								
männlich	21/106 (19,8%)	NA [NA; NA]	11/115 (9,6%)	NA [NA; NA]	2,34 [1,07; 5,12] p=0,0310	2,07 [1,05; 4,09] p=0,0359	10,20% [0,90%; 19,50%] p=0,0308	1,39 [0,64; 3,03] p=0,4086
weiblich	17/87 (19,5%)	NA [NA; NA]	5/73 (6,8%)	NA [NA; NA]	3,30 [1,15; 9,45] p=0,0206	2,85 [1,11; 7,36] p=0,0301	12,70% [2,50%; 22,80%] p=0,0142	1,69 [0,58; 4,93] p=0,3343
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8495								
<65	20/106 (18,9%)	NA [NA; NA]	7/92 (7,6%)	NA [NA; NA]	2,82 [1,14; 7,03] p=0,0216	2,48 [1,10; 5,60] p=0,0288	11,30% [2,00%; 20,50%] p=0,0166	1,55 [0,62; 3,89] p=0,3507
≥65	18/87 (20,7%)	NA [NA; NA]	9/96 (9,4%)	NA [NA; NA]	2,52 [1,07; 5,96] p=0,0316	2,21 [1,05; 4,65] p=0,0375	11,30% [1,00%; 21,60%] p=0,0316	1,43 [0,60; 3,39] p=0,4169
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8851								
weiß	28/149 (18,8%)	NA [NA; NA]	13/139 (9,4%)	NA [NA; NA]	2,24 [1,11; 4,53] p=0,0222	2,01 [1,08; 3,72] p=0,0264	9,40% [1,50%; 17,40%] p=0,0195	1,28 [0,64; 2,60] p=0,4867
asiatisch	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,33; 7,76] p=0,5671	1,51 [0,37; 6,21] p=0,5672	4,50% [-10,90%; 20,00%] p=0,5674	0,70 [0,12; 4,21] p=0,6993
andere	6/14 (42,9%)	19,09 [2,07; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	42,90% [16,90%; 68,80%] p=0,0012	NA [NA; NA] NA

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6934								
≤65 kg	11/62 (17,7%)	NA [NA; NA]	5/72 (6,9%)	NA [NA; NA]	2,89 [0,94; 8,84] p=0,0555	2,56 [0,94; 6,95] p=0,0663	10,80% [-0,40%; 22,00%] p=0,0583	1,11 [0,32; 3,83] p=0,8718
>65 kg bis 85 kg	21/95 (22,1%)	NA [NA; NA]	6/71 (8,5%)	NA [NA; NA]	3,07 [1,17; 8,08] p=0,0187	2,62 [1,11; 6,14] p=0,0273	13,70% [3,10%; 24,20%] p=0,0113	1,89 [0,73; 4,86] p=0,1882
>85 kg	6/36 (16,7%)	NA [NA; NA]	5/45 (11,1%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,45; 5,74] p=0,4711	1,50 [0,50; 4,52] p=0,4712	5,60% [-9,70%; 20,80%] p=0,4752	1,14 [0,33; 3,95] p=0,8366
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6030								
<60 ml/min	16/67 (23,9%)	NA [NA; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	3,51 [1,20; 10,28] p=0,0171	2,91 [1,14; 7,48] p=0,0261	15,70% [3,40%; 28,00%] p=0,0125	1,77 [0,61; 5,20] p=0,2956
≥60 ml/min	22/126 (17,5%)	NA [NA; NA]	11/127 (8,7%)	NA [NA; NA]	2,23 [1,03; 4,82] p=0,0381	2,02 [1,02; 3,98] p=0,0435	8,80% [0,60%; 17,00%] p=0,0363	1,31 [0,60; 2,85] p=0,4928

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9326								
ja	32/140 (22,9%)	NA [NA; NA]	13/133 (9,8%)	NA [NA; NA]	2,73 [1,36; 5,48] p=0,0037	2,34 [1,28; 4,26] p=0,0055	13,10% [4,50%; 21,70%] p=0,0028	1,36 [0,68; 2,73] p=0,3870
nein	6/53 (11,3%)	NA [NA; NA]	3/55 (5,5%)	NA [NA; NA]	2,21 [0,52; 9,35] p=0,2724	2,08 [0,55; 7,88] p=0,2832	5,90% [-4,60%; 16,30%] p=0,2703	1,72 [0,41; 7,22] p=0,4570

UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster

Anhang 4-I Tabelle 4-29: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - PT Reaktivierung eines Herpes zoster*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Reaktivierung eines Herpes zoster								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Reaktivierung eines Herpes zoster, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	13/193 (6,7%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,47; 2,42] p=0,8717	1,06 [0,50; 2,28] p=0,8719	0,40% [-4,50%; 5,40%] p=0,8714	0,71 [0,30; 1,68] p=0,4305
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Reaktivierung eines Herpes zoster, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5569								
männlich	7/106 (6,6%)	NA [NA; NA]	6/115 (5,2%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,42; 3,95] p=0,6624	1,27 [0,44; 3,65] p=0,6624	1,40% [-4,80%; 7,60%] p=0,6630	1,06 [0,34; 3,29] p=0,9210
weiblich	6/87 (6,9%)	NA [NA; NA]	6/73 (8,2%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,26; 2,68] p=0,7525	0,84 [0,28; 2,49] p=0,7519	-1,30% [-9,60%; 6,90%] p=0,7533	0,40 [0,10; 1,61] p=0,1997
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Reaktivierung eines Herpes zoster, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9048								
<65	7/106 (6,6%)	NA [NA; NA]	6/92 (6,5%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,33; 3,13] p=0,9815	1,01 [0,35; 2,90] p=0,9815	0,10% [-6,80%; 7,00%] p=0,9814	0,72 [0,22; 2,35] p=0,5831
≥65	6/87 (6,9%)	NA [NA; NA]	6/96 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,34; 3,58] p=0,8603	1,10 [0,37; 3,29] p=0,8600	0,60% [-6,60%; 7,80%] p=0,8602	0,70 [0,20; 2,47] p=0,5762

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Reaktivierung eines Herpes zoster, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9810								
weiß	5/149 (3,4%)	NA [NA; NA]	4/139 (2,9%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,31; 4,46] p=0,8161	1,17 [0,32; 4,25] p=0,8160	0,50% [-3,50%; 4,50%] p=0,8153	1,12 [0,30; 4,17] p=0,8694
asiatisch	8/30 (26,7%)	NA [17,64; NA]	6/34 (17,6%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,51; 5,62] p=0,3875	1,51 [0,59; 3,86] p=0,3882	9,00% [-11,30%; 29,40%] p=0,3853	0,67 [0,19; 2,38] p=0,5372
andere	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-13,30% [-30,50%; 3,90%] p=0,1287	NA [NA; NA] p=0,9978
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Reaktivierung eines Herpes zoster, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6310								
≤65 kg	6/62 (9,7%)	NA [NA; NA]	6/72 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,36; 3,86] p=0,7866	1,16 [0,40; 3,42] p=0,7860	1,30% [-8,40%; 11,10%] p=0,7868	0,35 [0,07; 1,74] p=0,2002
>65 kg bis 85 kg	5/95 (5,3%)	NA [NA; NA]	2/71 (2,8%)	NA [NA; NA]	1,92 [0,36; 10,18] p=0,4392	1,87 [0,37; 9,35] p=0,4469	2,40% [-3,50%; 8,40%] p=0,4175	1,96 [0,38; 10,11] p=0,4209
>85 kg	2/36 (5,6%)	NA [NA; NA]	4/45 (8,9%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,10; 3,50] p=0,5716	0,63 [0,12; 3,22] p=0,5743	-3,30% [-14,50%; 7,90%] p=0,5592	0,56 [0,10; 3,10] p=0,5107
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Reaktivierung eines Herpes zoster, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6691								
<60 ml/min	6/67 (9,0%)	NA [NA; NA]	6/61 (9,8%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,28; 2,96] p=0,8649	0,91 [0,31; 2,67] p=0,8644	-0,90% [-11,00%; 9,20%] p=0,8647	0,42 [0,10; 1,67] p=0,2165

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
≥60 ml/min	7/126 (5,6%)	NA [NA; NA]	6/127 (4,7%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,39; 3,63] p=0,7651	1,18 [0,41; 3,40] p=0,7649	0,80% [-4,60%; 6,30%] p=0,7647	1,00 [0,32; 3,11] p=0,9982
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT Reaktivierung eines Herpes zoster, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,0937								
ja	6/140 (4,3%)	NA [NA; NA]	9/133 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,21; 1,78] p=0,3694	0,63 [0,23; 1,73] p=0,3732	-2,50% [-7,90%; 2,90%] p=0,3704	0,39 [0,12; 1,27] p=0,1175
nein	7/53 (13,2%)	NA [NA; NA]	3/55 (5,5%)	NA [NA; NA]	2,64 [0,64; 10,80] p=0,1666	2,42 [0,66; 8,87] p=0,1820	7,80% [-3,20%; 18,70%] p=0,1638	1,82 [0,43; 7,62] p=0,4122

UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger

Anhang 4-I Tabelle 4-30: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	26/193 (13,5%)	NA [NA; NA]	16/188 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,87; 3,25] p=0,1172	1,59 [0,89; 2,87] p=0,1206	5,10% [-1,20%; 11,30%] p=0,1148	1,18 [0,61; 2,27] p=0,6303
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5170								
männlich	12/106 (11,3%)	NA [NA; NA]	7/115 (6,1%)	NA [NA; NA]	1,97 [0,74; 5,21] p=0,1665	1,86 [0,76; 4,55] p=0,1737	5,20% [-2,20%; 12,70%] p=0,1684	1,55 [0,59; 4,08] p=0,3727
weiblich	14/87 (16,1%)	NA [NA; NA]	9/73 (12,3%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,55; 3,36] p=0,5005	1,30 [0,60; 2,84] p=0,5019	3,80% [-7,00%; 14,60%] p=0,4944	0,89 [0,36; 2,19] p=0,7954
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4232								
<65	10/106 (9,4%)	NA [NA; NA]	7/92 (7,6%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,46; 3,47] p=0,6483	1,24 [0,49; 3,13] p=0,6485	1,80% [-5,90%; 9,60%] p=0,6451	0,95 [0,35; 2,64] p=0,9293
≥65	16/87 (18,4%)	NA [NA; NA]	9/96 (9,4%)	NA [NA; NA]	2,18 [0,91; 5,22] p=0,0770	1,96 [0,91; 4,21] p=0,0836	9,00% [-1,00%; 19,00%] p=0,0776	1,48 [0,62; 3,52] p=0,3736

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6309								
weiß	14/149 (9,4%)	NA [NA; NA]	6/139 (4,3%)	NA [NA; NA]	2,30 [0,86; 6,16] p=0,0907	2,18 [0,86; 5,51] p=0,1004	5,10% [-0,70%; 10,90%] p=0,0848	1,78 [0,67; 4,75] p=0,2490
asiatisch	10/30 (33,3%)	NA [16,82; NA]	7/34 (20,6%)	NA [NA; NA]	1,93 [0,63; 5,95] p=0,2530	1,62 [0,70; 3,72] p=0,2562	12,70% [-8,90%; 34,40%] p=0,2488	0,92 [0,31; 2,74] p=0,8824
andere	2/14 (14,3%)	NA [2,76; NA]	3/15 (20,0%)	NA [2,56; NA]	0,67 [0,09; 4,73] p=0,6892	0,71 [0,14; 3,66] p=0,6865	-5,70% [-33,00%; 21,60%] p=0,6817	0,84 [0,14; 5,04] p=0,8499
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,2109								
≤65 kg	9/62 (14,5%)	NA [NA; NA]	9/72 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,44; 3,21] p=0,7339	1,16 [0,49; 2,74] p=0,7330	2,00% [-9,60%; 13,60%] p=0,7340	0,59 [0,20; 1,75] p=0,3388
>65 kg bis 85 kg	14/95 (14,7%)	NA [NA; NA]	3/71 (4,2%)	NA [NA; NA]	3,92 [1,08; 14,20] p=0,0276	3,49 [1,04; 11,68] p=0,0427	10,50% [2,00%; 19,00%] p=0,0157	3,21 [0,91; 11,38] p=0,0709
>85 kg	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	4/45 (8,9%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,20; 4,46] p=0,9300	0,94 [0,22; 3,92] p=0,9296	-0,60% [-12,80%; 11,70%] p=0,9293	0,82 [0,18; 3,66] p=0,7918

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4145								
<60 ml/min	11/67 (16,4%)	NA [NA; NA]	8/61 (13,1%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,49; 3,48] p=0,6010	1,25 [0,54; 2,91] p=0,6011	3,30% [-9,00%; 15,60%] p=0,5976	0,61 [0,21; 1,76] p=0,3600
≥60 ml/min	15/126 (11,9%)	NA [NA; NA]	8/127 (6,3%)	NA [NA; NA]	2,01 [0,82; 4,92] p=0,1217	1,89 [0,83; 4,30] p=0,1290	5,60% [-1,50%; 12,70%] p=0,1196	1,80 [0,75; 4,29] p=0,1856
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,2495								
ja	16/140 (11,4%)	NA [NA; NA]	12/133 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,59; 2,87] p=0,5133	1,27 [0,62; 2,58] p=0,5139	2,40% [-4,80%; 9,60%] p=0,5110	0,98 [0,45; 2,15] p=0,9582
nein	10/53 (18,9%)	NA [NA; NA]	4/55 (7,3%)	NA [NA; NA]	2,96 [0,87; 10,13] p=0,0742	2,59 [0,87; 7,77] p=0,0883	11,60% [-1,00%; 24,20%] p=0,0707	1,87 [0,55; 6,40] p=0,3176

UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC

Anhang 4-I Tabelle 4-31: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	69/193 (35,8%)	NA [NA; NA]	40/188 (21,3%)	NA [NA; NA]	2,02 [1,28; 3,19] p=0,0025	1,65 [1,19; 2,30] p=0,0029	14,10% [5,10%; 23,00%] p=0,0021	1,40 [0,93; 2,09] p=0,1039
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4528								
männlich	35/106 (33,0%)	NA [NA; NA]	20/115 (17,4%)	NA [NA; NA]	2,34 [1,25; 4,39] p=0,0074	1,90 [1,17; 3,07] p=0,0091	15,60% [4,30%; 26,90%] p=0,0068	1,75 [1,00; 3,05] p=0,0487
weiblich	34/87 (39,1%)	NA [10,94; NA]	20/73 (27,4%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,87; 3,33] p=0,1207	1,43 [0,90; 2,25] p=0,1272	11,70% [-2,80%; 26,20%] p=0,1139	1,11 [0,62; 1,97] p=0,7247
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4816								
<65	40/106 (37,7%)	NA [11,99; NA]	19/92 (20,7%)	NA [NA; NA]	2,33 [1,23; 4,41] p=0,0089	1,83 [1,14; 2,92] p=0,0118	17,10% [4,70%; 29,50%] p=0,0069	1,58 [0,90; 2,78] p=0,1083
≥65	29/87 (33,3%)	NA [12,42; NA]	21/96 (21,9%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,93; 3,45] p=0,0832	1,52 [0,94; 2,46] p=0,0860	11,50% [-1,40%; 24,40%] p=0,0818	1,30 [0,73; 2,31] p=0,3662

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8831								
weiß	58/149 (38,9%)	NA [12,42; NA]	32/139 (23,0%)	NA [NA; NA]	2,13 [1,27; 3,56] p=0,0037	1,69 [1,17; 2,43] p=0,0047	15,90% [5,40%; 26,40%] p=0,0030	1,42 [0,92; 2,21] p=0,1160
asiatisch	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	3,20 [0,57; 17,89] p=0,1711	2,83 [0,59; 13,55] p=0,1920	10,80% [-4,70%; 26,30%] p=0,1728	2,06 [0,38; 11,24] p=0,4056
andere	6/14 (42,9%)	11,04 [0,53; NA]	6/15 (40,0%)	NA [1,41; NA]	1,13 [0,26; 4,94] p=0,8781	1,07 [0,45; 2,55] p=0,8759	2,90% [-33,00%; 38,70%] p=0,8759	1,14 [0,35; 3,75] p=0,8306
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9254								
≤65 kg	19/62 (30,6%)	NA [NA; NA]	13/72 (18,1%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,89; 4,50] p=0,0895	1,70 [0,92; 3,15] p=0,0936	12,60% [-1,90%; 27,10%] p=0,0891	1,29 [0,62; 2,69] p=0,4935
>65 kg bis 85 kg	35/95 (36,8%)	NA [12,42; NA]	16/71 (22,5%)	NA [NA; NA]	2,00 [1,00; 4,02] p=0,0487	1,64 [0,99; 2,71] p=0,0565	14,30% [0,60%; 28,00%] p=0,0411	1,38 [0,75; 2,54] p=0,3007
>85 kg	15/36 (41,7%)	NA [3,71; NA]	11/45 (24,4%)	NA [NA; NA]	2,21 [0,85; 5,71] p=0,1011	1,71 [0,90; 3,24] p=0,1039	17,20% [-3,20%; 37,60%] p=0,0983	1,76 [0,81; 3,82] p=0,1564

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,5829								
<60 ml/min	23/67 (34,3%)	NA [11,04; NA]	13/61 (21,3%)	NA [NA; NA]	1,93 [0,87; 4,27] p=0,1032	1,61 [0,90; 2,89] p=0,1102	13,00% [-2,30%; 28,30%] p=0,0960	1,21 [0,60; 2,45] p=0,5879
≥60 ml/min	46/126 (36,5%)	NA [14,72; NA]	27/127 (21,3%)	NA [NA; NA]	2,13 [1,22; 3,72] p=0,0076	1,72 [1,14; 2,58] p=0,0091	15,20% [4,20%; 26,30%] p=0,0067	1,55 [0,95; 2,52] p=0,0759
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,7378								
ja	52/140 (37,1%)	NA [11,04; NA]	28/133 (21,1%)	NA [NA; NA]	2,22 [1,29; 3,80] p=0,0036	1,76 [1,19; 2,62] p=0,0047	16,10% [5,50%; 26,70%] p=0,0029	1,46 [0,91; 2,34] p=0,1141
nein	17/53 (32,1%)	NA [NA; NA]	12/55 (21,8%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,71; 4,00] p=0,2314	1,47 [0,78; 2,77] p=0,2346	10,30% [-6,40%; 26,90%] p=0,2271	1,33 [0,62; 2,83] p=0,4663
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	28/193 (14,5%)	NA [NA; NA]	20/188 (10,6%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,76; 2,61] p=0,2761	1,34 [0,79; 2,25] p=0,2763	3,70% [-2,90%; 10,30%] p=0,2763	0,98 [0,54; 1,78] p=0,9427
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5833								
männlich	14/106 (13,2%)	NA [NA; NA]	10/115 (8,7%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,68; 3,77] p=0,2826	1,52 [0,70; 3,27] p=0,2857	4,50% [-3,70%; 12,80%] p=0,2838	1,17 [0,50; 2,73] p=0,7185

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	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	14/87 (16,1%)	NA [NA; NA]	10/73 (13,7%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,50; 2,91] p=0,6738	1,18 [0,56; 2,49] p=0,6737	2,40% [-8,60%; 13,40%] p=0,6708	0,88 [0,38; 2,05] p=0,7681
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8064								
<65	16/106 (15,1%)	NA [NA; NA]	11/92 (12,0%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,57; 2,98] p=0,5221	1,26 [0,62; 2,58] p=0,5230	3,10% [-6,40%; 12,60%] p=0,5177	0,98 [0,44; 2,18] p=0,9538
≥65	12/87 (13,8%)	NA [NA; NA]	9/96 (9,4%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,62; 3,87] p=0,3504	1,47 [0,65; 3,32] p=0,3526	4,40% [-4,90%; 13,70%] p=0,3518	1,14 [0,47; 2,80] p=0,7701
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5997								
weiß	26/149 (17,4%)	NA [NA; NA]	15/139 (10,8%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,88; 3,46] p=0,1067	1,62 [0,90; 2,92] p=0,1116	6,70% [-1,30%; 14,60%] p=0,1021	1,27 [0,66; 2,45] p=0,4743
asiatisch	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,90% [-8,60%; 2,70%] p=0,3101	NA [NA; NA] p=0,9975
andere	2/14 (14,3%)	NA [3,58; NA]	4/15 (26,7%)	NA [3,25; NA]	0,46 [0,07; 3,02] p=0,4190	0,54 [0,12; 2,48] p=0,4249	-12,40% [-41,30%; 16,50%] p=0,4015	0,30 [0,03; 2,70] p=0,2839
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,7965								
≤65 kg	7/62 (11,3%)	NA [NA; NA]	4/72 (5,6%)	NA [NA; NA]	2,16 [0,60; 7,77] p=0,2296	2,03 [0,62; 6,62] p=0,2391	5,70% [-3,80%; 15,20%] p=0,2362	1,85 [0,54; 6,34] p=0,3253

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
>65 kg bis 85 kg	15/95 (15,8%)	NA [NA; NA]	10/71 (14,1%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,48; 2,72] p=0,7619	1,12 [0,54; 2,35] p=0,7618	1,70% [-9,20%; 12,60%] p=0,7596	0,69 [0,29; 1,66] p=0,4103
>85 kg	6/36 (16,7%)	NA [NA; NA]	6/45 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,38; 4,44] p=0,6767	1,25 [0,44; 3,55] p=0,6751	3,30% [-12,40%; 19,00%] p=0,6775	1,19 [0,38; 3,69] p=0,7641
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4325								
<60 ml/min	11/67 (16,4%)	NA [NA; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	2,20 [0,72; 6,74] p=0,1618	2,00 [0,74; 5,44] p=0,1728	8,20% [-3,00%; 19,40%] p=0,1512	1,57 [0,53; 4,64] p=0,4125
≥60 ml/min	17/126 (13,5%)	NA [NA; NA]	15/127 (11,8%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,55; 2,45] p=0,6881	1,14 [0,60; 2,19] p=0,6878	1,70% [-6,50%; 9,90%] p=0,6875	0,85 [0,41; 1,77] p=0,6670
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,4055								
ja	23/140 (16,4%)	NA [NA; NA]	14/133 (10,5%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,82; 3,40] p=0,1552	1,56 [0,84; 2,90] p=0,1597	5,90% [-2,20%; 14,00%] p=0,1509	1,23 [0,62; 2,43] p=0,5577
nein	5/53 (9,4%)	NA [NA; NA]	6/55 (10,9%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,24; 2,98] p=0,8009	0,86 [0,28; 2,66] p=0,8002	-1,50% [-12,90%; 9,90%] p=0,7997	0,52 [0,13; 2,08] p=0,3533

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	6/193 (3,1%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,33; 3,61] p=0,8869	1,09 [0,35; 3,39] p=0,8869	0,20% [-3,10%; 3,60%] p=0,8881	0,93 [0,28; 3,05] p=0,8983
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=1,0000								
weiß	6/149 (4,0%)	NA [NA; NA]	4/139 (2,9%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,39; 5,13] p=0,5952	1,40 [0,40; 4,85] p=0,5965	1,10% [-3,10%; 5,40%] p=0,5923	1,26 [0,35; 4,47] p=0,7211
asiatisch	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
andere	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,70% [-19,30%; 6,00%] p=0,3006	NA [NA; NA] p=0,9984

UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen

Anhang 4-I Tabelle 4-32: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Herzerkrankungen								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	72/193 (37,3%)	NA [NA; NA]	41/188 (21,8%)	NA [NA; NA]	2,30 [1,43; 3,71] p=0,0006	1,72 [1,25; 2,36] p=0,0008	15,60% [6,90%; 24,20%] p=0,0004	1,48 [0,99; 2,20] p=0,0560
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1259								
männlich	40/106 (37,7%)	NA [22,11; NA]	20/115 (17,4%)	NA [NA; NA]	2,88 [1,55; 5,36] p=0,0007	2,17 [1,36; 3,46] p=0,0012	20,30% [8,80%; 31,90%] p=0,0005	1,98 [1,15; 3,44] p=0,0146
weiblich	32/87 (36,8%)	NA [20,60; NA]	21/73 (28,8%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,74; 2,81] p=0,2849	1,28 [0,81; 2,01] p=0,2888	8,00% [-6,50%; 22,50%] p=0,2789	1,00 [0,56; 1,79] p=0,9885
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8550								
<65	39/106 (36,8%)	NA [NA; NA]	19/92 (20,7%)	NA [NA; NA]	2,24 [1,18; 4,25] p=0,0130	1,78 [1,11; 2,86] p=0,0165	16,10% [3,80%; 28,50%] p=0,0105	1,49 [0,84; 2,62] p=0,1713
≥65	33/87 (37,9%)	NA [22,11; NA]	22/96 (22,9%)	NA [NA; NA]	2,06 [1,08; 3,91] p=0,0274	1,66 [1,05; 2,61] p=0,0299	15,00% [1,80%; 28,20%] p=0,0260	1,47 [0,84; 2,58] p=0,1741
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3410								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
weiß	61/149 (40,9%)	NA [20,60; NA]	30/139 (21,6%)	NA [NA; NA]	2,52 [1,50; 4,23] p=0,0004	1,90 [1,31; 2,75] p=0,0007	19,40% [8,90%; 29,80%] p=0,0003	1,59 [1,01; 2,51] p=0,0444
asiatisch	6/30 (20,0%)	NA [NA; NA]	7/34 (20,6%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,28; 3,27] p=0,9538	0,97 [0,37; 2,57] p=0,9535	-0,60% [-20,30%; 19,20%] p=0,9534	0,87 [0,29; 2,60] p=0,8049
andere	5/14 (35,7%)	NA [1,87; NA]	4/15 (26,7%)	NA [1,97; NA]	1,53 [0,31; 7,44] p=0,6051	1,34 [0,45; 4,00] p=0,6009	9,00% [-24,60%; 42,70%] p=0,5980	1,51 [0,40; 5,63] p=0,5427
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,1273								
≤65 kg	19/62 (30,6%)	NA [NA; NA]	19/72 (26,4%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,58; 2,62] p=0,5871	1,16 [0,68; 1,99] p=0,5857	4,30% [-11,10%; 19,60%] p=0,5866	0,95 [0,49; 1,83] p=0,8783
>65 kg bis 85 kg	42/95 (44,2%)	NA [12,35; NA]	14/71 (19,7%)	NA [NA; NA]	3,23 [1,58; 6,57] p=0,0010	2,24 [1,33; 3,77] p=0,0024	24,50% [10,90%; 38,10%] p=0,0004	1,98 [1,06; 3,69] p=0,0326
>85 kg	11/36 (30,6%)	NA [22,11; NA]	8/45 (17,8%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,72; 5,77] p=0,1802	1,72 [0,77; 3,82] p=0,1836	12,80% [-6,00%; 31,50%] p=0,1814	1,59 [0,63; 4,03] p=0,3294

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,1370								
<60 ml/min	26/67 (38,8%)	NA [17,74; NA]	18/61 (29,5%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,72; 3,17] p=0,2705	1,31 [0,81; 2,15] p=0,2740	9,30% [-7,00%; 25,60%] p=0,2649	0,99 [0,53; 1,86] p=0,9728
≥60 ml/min	46/126 (36,5%)	NA [NA; NA]	23/127 (18,1%)	NA [NA; NA]	2,60 [1,46; 4,64] p=0,0010	2,02 [1,30; 3,12] p=0,0016	18,40% [7,60%; 29,10%] p=0,0008	1,83 [1,09; 3,06] p=0,0219
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,7594								
ja	66/140 (47,1%)	NA [12,12; NA]	38/133 (28,6%)	NA [NA; NA]	2,23 [1,35; 3,68] p=0,0016	1,65 [1,20; 2,27] p=0,0022	18,60% [7,30%; 29,90%] p=0,0013	1,40 [0,93; 2,12] p=0,1098
nein	6/53 (11,3%)	NA [NA; NA]	3/55 (5,5%)	NA [NA; NA]	2,21 [0,52; 9,35] p=0,2724	2,08 [0,55; 7,88] p=0,2832	5,90% [-4,60%; 16,30%] p=0,2703	1,77 [0,42; 7,40] p=0,4361
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	34/193 (17,6%)	NA [NA; NA]	24/188 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,84; 2,75] p=0,1655	1,39 [0,87; 2,24] p=0,1688	4,90% [-2,00%; 11,80%] p=0,1611	1,15 [0,67; 1,98] p=0,6086

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8726								
männlich	18/106 (17,0%)	NA [NA; NA]	14/115 (12,2%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,69; 3,14] p=0,3114	1,40 [0,73; 2,66] p=0,3131	4,80% [-4,50%; 14,10%] p=0,3119	1,30 [0,64; 2,64] p=0,4669
weiblich	16/87 (18,4%)	NA [NA; NA]	10/73 (13,7%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,60; 3,35] p=0,4244	1,34 [0,65; 2,77] p=0,4267	4,70% [-6,60%; 16,00%] p=0,4172	0,96 [0,42; 2,23] p=0,9269
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9795								
<65	16/106 (15,1%)	NA [NA; NA]	10/92 (10,9%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,63; 3,39] p=0,3812	1,39 [0,66; 2,91] p=0,3839	4,20% [-5,10%; 13,50%] p=0,3744	1,29 [0,58; 2,88] p=0,5279
≥65	18/87 (20,7%)	NA [NA; NA]	14/96 (14,6%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,71; 3,29] p=0,2788	1,42 [0,75; 2,68] p=0,2806	6,10% [-5,00%; 17,20%] p=0,2791	1,05 [0,50; 2,21] p=0,8907
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4295								
weiß	26/149 (17,4%)	NA [NA; NA]	14/139 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,94; 3,79] p=0,0709	1,73 [0,94; 3,18] p=0,0761	7,40% [-0,50%; 15,30%] p=0,0667	1,43 [0,73; 2,79] p=0,2991
asiatisch	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	6/34 (17,6%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,18; 2,83] p=0,6379	0,76 [0,23; 2,42] p=0,6375	-4,30% [-22,00%; 13,40%] p=0,6323	0,52 [0,13; 2,06] p=0,3485
andere	4/14 (28,6%)	NA [1,87; NA]	4/15 (26,7%)	NA [4,89; NA]	1,10 [0,22; 5,61] p=0,9103	1,07 [0,33; 3,48] p=0,9087	1,90% [-30,70%; 34,50%] p=0,9087	1,34 [0,33; 5,36] p=0,6822

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,9246								
≤65 kg	11/62 (17,7%)	NA [NA; NA]	10/72 (13,9%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,53; 3,40] p=0,5422	1,28 [0,58; 2,80] p=0,5416	3,90% [-8,60%; 16,30%] p=0,5431	1,08 [0,45; 2,60] p=0,8623
>65 kg bis 85 kg	18/95 (18,9%)	NA [NA; NA]	10/71 (14,1%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,61; 3,31] p=0,4092	1,34 [0,66; 2,73] p=0,4124	4,90% [-6,40%; 16,20%] p=0,3987	1,13 [0,51; 2,52] p=0,7601
>85 kg	5/36 (13,9%)	NA [NA; NA]	4/45 (8,9%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,41; 6,67] p=0,4795	1,56 [0,45; 5,40] p=0,4804	5,00% [-9,00%; 19,00%] p=0,4848	1,20 [0,30; 4,79] p=0,8013
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,8453								
<60 ml/min	15/67 (22,4%)	NA [NA; NA]	10/61 (16,4%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,60; 3,58] p=0,3947	1,37 [0,66; 2,81] p=0,3969	6,00% [-7,60%; 19,60%] p=0,3889	1,03 [0,44; 2,38] p=0,9488
≥60 ml/min	19/126 (15,1%)	NA [NA; NA]	14/127 (11,0%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,68; 3,00] p=0,3391	1,37 [0,72; 2,61] p=0,3410	4,10% [-4,20%; 12,30%] p=0,3376	1,21 [0,59; 2,45] p=0,6055

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9826								
ja	34/140 (24,3%)	NA [NA; NA]	22/133 (16,5%)	NA [NA; NA]	1,62 [0,89; 2,94] p=0,1139	1,47 [0,91; 2,38] p=0,1176	7,70% [-1,80%; 17,20%] p=0,1102	1,21 [0,69; 2,10] p=0,5081
nein	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/55 (3,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,60% [-8,60%; 1,30%] p=0,1497	NA [NA; NA] p=0,9964
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Herzerkrankungen								
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	34/193 (17,6%)	NA [NA; NA]	25/188 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,81; 2,60] p=0,2189	1,34 [0,84; 2,13] p=0,2229	4,40% [-2,50%; 11,30%] p=0,2149	1,12 [0,66; 1,91] p=0,6821
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3360								
männlich	18/106 (17,0%)	NA [NA; NA]	12/115 (10,4%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,80; 3,85] p=0,1567	1,63 [0,82; 3,22] p=0,1611	6,50% [-2,50%; 15,60%] p=0,1573	1,61 [0,77; 3,34] p=0,2033
weiblich	16/87 (18,4%)	NA [NA; NA]	13/73 (17,8%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,46; 2,33] p=0,9243	1,03 [0,53; 2,00] p=0,9241	0,60% [-11,40%; 12,60%] p=0,9240	0,72 [0,33; 1,58] p=0,4115

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4858								
<65	17/106 (16,0%)	NA [NA; NA]	9/92 (9,8%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,74; 4,17] p=0,1948	1,64 [0,77; 3,50] p=0,2013	6,30% [-3,00%; 15,50%] p=0,1853	1,52 [0,67; 3,43] p=0,3181
≥65	17/87 (19,5%)	NA [NA; NA]	16/96 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,57; 2,58] p=0,6146	1,17 [0,63; 2,17] p=0,6139	2,90% [-8,30%; 14,10%] p=0,6144	0,91 [0,44; 1,87] p=0,7973
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4831								
weiß	26/149 (17,4%)	NA [NA; NA]	15/139 (10,8%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,88; 3,46] p=0,1067	1,62 [0,90; 2,92] p=0,1116	6,70% [-1,30%; 14,60%] p=0,1021	1,31 [0,68; 2,54] p=0,4144
asiatisch	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	6/34 (17,6%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,18; 2,83] p=0,6379	0,76 [0,23; 2,42] p=0,6375	-4,30% [-22,00%; 13,40%] p=0,6323	0,69 [0,19; 2,44] p=0,5643
andere	4/14 (28,6%)	NA [2,56; NA]	4/15 (26,7%)	NA [1,97; NA]	1,10 [0,22; 5,61] p=0,9103	1,07 [0,33; 3,48] p=0,9087	1,90% [-30,70%; 34,50%] p=0,9087	1,16 [0,29; 4,66] p=0,8325
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4883								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
≤65 kg	11/62 (17,7%)	NA [NA; NA]	13/72 (18,1%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,40; 2,37] p=0,9625	0,98 [0,47; 2,03] p=0,9624	-0,30% [-13,30%; 12,70%] p=0,9623	0,91 [0,41; 2,03] p=0,8131
>65 kg bis 85 kg	17/95 (17,9%)	NA [NA; NA]	8/71 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,72 [0,69; 4,24] p=0,2390	1,59 [0,73; 3,47] p=0,2463	6,60% [-4,00%; 17,30%] p=0,2228	1,31 [0,55; 3,13] p=0,5388
>85 kg	6/36 (16,7%)	NA [NA; NA]	4/45 (8,9%)	NA [NA; NA]	2,05 [0,53; 7,91] p=0,2933	1,88 [0,57; 6,14] p=0,2992	7,80% [-7,00%; 22,50%] p=0,3011	1,47 [0,39; 5,47] p=0,5693
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,3316								
<60 ml/min	15/67 (22,4%)	NA [NA; NA]	13/61 (21,3%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,46; 2,47] p=0,8835	1,05 [0,55; 2,03] p=0,8831	1,10% [-13,20%; 15,40%] p=0,8829	0,85 [0,39; 1,83] p=0,6777
≥60 ml/min	19/126 (15,1%)	NA [NA; NA]	12/127 (9,4%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,79; 3,67] p=0,1729	1,60 [0,81; 3,15] p=0,1775	5,60% [-2,40%; 13,70%] p=0,1708	1,39 [0,66; 2,90] p=0,3858
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Herzerkrankungen, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9837								
ja	34/140 (24,3%)	NA [NA; NA]	24/133 (18,0%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,81; 2,62] p=0,2085	1,35 [0,84; 2,14] p=0,2111	6,20% [-3,40%; 15,90%] p=0,2051	1,12 [0,66; 1,92] p=0,6698
nein	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/55 (1,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,80% [-5,30%; 1,70%] p=0,3129	NA [NA; NA] p=0,9975

UE von besonderem Interesse – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Anhang 4-I Tabelle 4-33: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	46/193 (23,8%)	NA [NA; NA]	34/188 (18,1%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,87; 2,38] p=0,1523	1,34 [0,90; 1,99] p=0,1552	6,00% [-2,10%; 14,10%] p=0,1489	0,95 [0,59; 1,52] p=0,8228
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2743								
männlich	22/106 (20,8%)	NA [NA; NA]	15/115 (13,0%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,85; 3,58] p=0,1259	1,59 [0,87; 2,90] p=0,1298	7,70% [-2,20%; 17,60%] p=0,1258	1,28 [0,64; 2,53] p=0,4843
weiblich	24/87 (27,6%)	NA [24,31; NA]	19/73 (26,0%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,54; 2,19] p=0,8252	1,06 [0,63; 1,77] p=0,8249	1,60% [-12,20%; 15,30%] p=0,8244	0,72 [0,38; 1,37] p=0,3166
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7860								
<65	25/106 (23,6%)	NA [NA; NA]	17/92 (18,5%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,68; 2,72] p=0,3819	1,28 [0,74; 2,21] p=0,3839	5,10% [-6,20%; 16,40%] p=0,3767	0,92 [0,48; 1,76] p=0,7935
≥65	21/87 (24,1%)	NA [NA; NA]	17/96 (17,7%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,72; 3,03] p=0,2856	1,36 [0,77; 2,41] p=0,2867	6,40% [-5,40%; 18,20%] p=0,2854	1,06 [0,54; 2,09] p=0,8607

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4229								
weiß	33/149 (22,1%)	NA [NA; NA]	22/139 (15,8%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,83; 2,75] p=0,1735	1,40 [0,86; 2,28] p=0,1767	6,30% [-2,70%; 15,30%] p=0,1694	0,98 [0,55; 1,75] p=0,9600
asiatisch	6/30 (20,0%)	NA [NA; NA]	8/34 (23,5%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,25; 2,68] p=0,7352	0,85 [0,33; 2,17] p=0,7341	-3,50% [-23,70%; 16,70%] p=0,7320	0,80 [0,28; 2,31] p=0,6838
andere	7/14 (50,0%)	10,94 [2,76; NA]	4/15 (26,7%)	NA [1,12; NA]	2,75 [0,58; 12,98] p=0,2035	1,88 [0,70; 5,04] p=0,2130	23,30% [-11,10%; 57,80%] p=0,1843	1,47 [0,39; 5,49] p=0,5655
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,4141								
≤65 kg	13/62 (21,0%)	NA [NA; NA]	16/72 (22,2%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,41; 2,12] p=0,8609	0,94 [0,49; 1,80] p=0,8605	-1,30% [-15,20%; 12,70%] p=0,8602	0,75 [0,35; 1,61] p=0,4539
>65 kg bis 85 kg	25/95 (26,3%)	NA [24,31; NA]	12/71 (16,9%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,81; 3,79] p=0,1506	1,56 [0,84; 2,88] p=0,1588	9,40% [-3,00%; 21,80%] p=0,1375	1,13 [0,55; 2,35] p=0,7381
>85 kg	8/36 (22,2%)	NA [NA; NA]	6/45 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,86 [0,58; 5,95] p=0,2961	1,67 [0,64; 4,37] p=0,2987	8,90% [-7,90%; 25,70%] p=0,3004	1,20 [0,39; 3,72] p=0,7541

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4442								
<60 ml/min	22/67 (32,8%)	NA [NA; NA]	13/61 (21,3%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,81; 4,01] p=0,1456	1,54 [0,85; 2,78] p=0,1520	11,50% [-3,70%; 26,80%] p=0,1381	1,26 [0,62; 2,58] p=0,5196
≥60 ml/min	24/126 (19,0%)	NA [NA; NA]	21/127 (16,5%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,62; 2,27] p=0,6021	1,15 [0,68; 1,96] p=0,6018	2,50% [-6,90%; 11,90%] p=0,6012	0,78 [0,41; 1,46] p=0,4287
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,9286								
ja	35/140 (25,0%)	NA [24,31; NA]	25/133 (18,8%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,81; 2,57] p=0,2169	1,33 [0,84; 2,10] p=0,2193	6,20% [-3,60%; 16,00%] p=0,2135	0,97 [0,57; 1,68] p=0,9257
nein	11/53 (20,8%)	NA [NA; NA]	9/55 (16,4%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,51; 3,55] p=0,5588	1,27 [0,57; 2,81] p=0,5584	4,40% [-10,30%; 19,00%] p=0,5570	0,97 [0,38; 2,46] p=0,9440
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	13/193 (6,7%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [7,10; NA]	1,07 [0,47; 2,44] p=0,8696	1,07 [0,50; 2,27] p=0,8690	0,40% [-4,50%; 5,30%] p=0,8685	0,76 [0,33; 1,77] p=0,5287
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5648								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
männlich	6/106 (5,7%)	NA [NA; NA]	5/115 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,39; 4,46] p=0,6547	1,30 [0,41; 4,14] p=0,6550	1,30% [-4,50%; 7,10%] p=0,6555	0,95 [0,27; 3,38] p=0,9368
weiblich	7/87 (8,0%)	NA [NA; NA]	7/73 (9,6%)	7,10 [7,10; NA]	0,82 [0,28; 2,47] p=0,7316	0,84 [0,31; 2,28] p=0,7310	-1,50% [-10,40%; 7,30%] p=0,7325	0,60 [0,19; 1,88] p=0,3822
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6192								
<65	6/106 (5,7%)	NA [NA; NA]	6/92 (6,5%)	NA [7,10; NA]	0,86 [0,27; 2,77] p=0,8005	0,87 [0,29; 2,60] p=0,8001	-0,90% [-7,60%; 5,80%] p=0,8009	0,59 [0,17; 2,03] p=0,3992
≥65	7/87 (8,0%)	NA [NA; NA]	6/96 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,42; 4,07] p=0,6376	1,29 [0,45; 3,68] p=0,6376	1,80% [-5,70%; 9,30%] p=0,6384	0,99 [0,31; 3,14] p=0,9857
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3102								

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
weiß	8/149 (5,4%)	NA [NA; NA]	10/139 (7,2%)	NA [7,10; NA]	0,73 [0,28; 1,91] p=0,5233	0,75 [0,30; 1,84] p=0,5242	-1,80% [-7,40%; 3,80%] p=0,5242	0,41 [0,14; 1,21] p=0,1074
asiatisch	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	2,36 [0,20; 27,39] p=0,4851	2,27 [0,22; 23,76] p=0,4949	3,70% [-6,90%; 14,30%] p=0,4901	2,25 [0,20; 24,81] p=0,5080
andere	3/14 (21,4%)	NA [2,76; NA]	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	3,82 [0,35; 41,96] p=0,2577	3,21 [0,38; 27,39] p=0,2855	14,80% [-10,20%; 39,70%] p=0,2457	4,01 [0,41; 38,83] p=0,2305
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,3333								
≤65 kg	2/62 (3,2%)	NA [NA; NA]	5/72 (6,9%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,08; 2,39] p=0,3366	0,47 [0,09; 2,31] p=0,3489	-3,70% [-11,10%; 3,60%] p=0,3205	0,44 [0,09; 2,28] p=0,3302
>65 kg bis 85 kg	8/95 (8,4%)	NA [NA; NA]	3/71 (4,2%)	NA [NA; NA]	2,08 [0,53; 8,16] p=0,2837	1,99 [0,55; 7,25] p=0,2950	4,20% [-3,10%; 11,50%] p=0,2590	1,82 [0,47; 7,06] p=0,3835
>85 kg	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	4/45 (8,9%)	7,10 [7,10; NA]	0,93 [0,20; 4,46] p=0,9300	0,94 [0,22; 3,92] p=0,9296	-0,60% [-12,80%; 11,70%] p=0,9293	0,26 [0,04; 1,77] p=0,1681
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,6641								
<60 ml/min	9/67 (13,4%)	NA [NA; NA]	7/61 (11,5%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,42; 3,44] p=0,7390	1,17 [0,46; 2,95] p=0,7385	2,00% [-9,50%; 13,40%] p=0,7371	1,09 [0,40; 2,96] p=0,8659

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
≥60 ml/min	4/126 (3,2%)	NA [NA; NA]	5/127 (3,9%)	NA [7,10; NA]	0,80 [0,21; 3,05] p=0,7439	0,81 [0,22; 2,93] p=0,7439	-0,80% [-5,30%; 3,80%] p=0,7432	0,22 [0,03; 1,56] p=0,1303
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,6197								
ja	10/140 (7,1%)	NA [NA; NA]	8/133 (6,0%)	NA [7,10; NA]	1,20 [0,46; 3,14] p=0,7079	1,19 [0,48; 2,92] p=0,7079	1,10% [-4,70%; 7,00%] p=0,7068	0,84 [0,31; 2,31] p=0,7347
nein	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	4/55 (7,3%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,16; 3,59] p=0,7349	0,78 [0,18; 3,31] p=0,7345	-1,60% [-10,90%; 7,70%] p=0,7330	0,60 [0,13; 2,84] p=0,5191
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege								
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	8/193 (4,1%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,52; 5,19] p=0,4061	1,59 [0,53; 4,79] p=0,4075	1,50% [-2,00%; 5,10%] p=0,3990	1,33 [0,42; 4,20] p=0,6253
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9999								
weiß	5/149 (3,4%)	NA [NA; NA]	5/139 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,26; 3,29] p=0,9111	0,93 [0,28; 3,15] p=0,9110	-0,20% [-4,50%; 4,00%] p=0,9111	0,72 [0,19; 2,70] p=0,6305
asiatisch	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,30% [-3,10%; 9,80%] p=0,3091	NA [NA; NA] NA

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
andere	2/14 (14,3%)	NA [NA; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,30% [-4,00%; 32,60%] p=0,1266	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,3103								
ja	7/140 (5,0%)	NA [NA; NA]	3/133 (2,3%)	NA [NA; NA]	2,28 [0,58; 9,01] p=0,2285	2,22 [0,58; 8,39] p=0,2413	2,70% [-1,70%; 7,10%] p=0,2220	1,89 [0,47; 7,55] p=0,3690
nein	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	2/55 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,04; 5,79] p=0,5820	0,52 [0,05; 5,55] p=0,5875	-1,70% [-7,90%; 4,40%] p=0,5775	0,53 [0,05; 5,84] p=0,6038

UE von besonderem Interesse – SOC Leber- und Gallenerkrankungen

Anhang 4-I Tabelle 4-34: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – SOC Leber und Gallenerkrankungen*

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
2. Datenschnitt (17.04.2024)								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Leber- und Gallenerkrankungen								
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	15/188 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,35; 1,67] p=0,4925	0,78 [0,38; 1,60] p=0,4911	-1,80% [-7,00%; 3,40%] p=0,4936	0,57 [0,25; 1,30] p=0,1831
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4112								
männlich	9/106 (8,5%)	NA [NA; NA]	10/115 (8,7%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,38; 2,50] p=0,9568	0,98 [0,41; 2,31] p=0,9567	-0,20% [-7,60%; 7,20%] p=0,9566	0,64 [0,23; 1,76] p=0,3848
weiblich	3/87 (3,4%)	NA [NA; NA]	5/73 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,11; 2,10] p=0,3270	0,50 [0,13; 2,04] p=0,3357	-3,40% [-10,30%; 3,50%] p=0,3373	0,48 [0,12; 2,02] p=0,3197
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1546								
<65	8/106 (7,5%)	NA [NA; NA]	5/92 (5,4%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,45; 4,50] p=0,5505	1,39 [0,47; 4,10] p=0,5519	2,10% [-4,70%; 8,90%] p=0,5448	1,06 [0,32; 3,47] p=0,9232
≥65	4/87 (4,6%)	NA [NA; NA]	10/96 (10,4%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,13; 1,37] p=0,1402	0,44 [0,14; 1,36] p=0,1533	-5,80% [-13,30%; 1,70%] p=0,1299	0,31 [0,09; 1,12] p=0,0738

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9777								
weiß	9/149 (6,0%)	NA [NA; NA]	9/139 (6,5%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,36; 2,41] p=0,8792	0,93 [0,38; 2,28] p=0,8790	-0,40% [-6,00%; 5,20%] p=0,8791	0,71 [0,27; 1,91] p=0,4995
asiatisch	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,17; 4,07] p=0,8228	0,85 [0,21; 3,50] p=0,8218	-1,80% [-17,00%; 13,50%] p=0,8206	0,50 [0,09; 2,74] p=0,4252
andere	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-13,30% [-30,50%; 3,90%] p=0,1287	NA [NA; NA] p=0,9978
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Subgruppe: Gewicht zu Baseline, Interaktion: p=0,6435								
≤65 kg	2/62 (3,2%)	NA [NA; NA]	5/72 (6,9%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,08; 2,39] p=0,3366	0,47 [0,09; 2,31] p=0,3489	-3,70% [-11,10%; 3,60%] p=0,3205	0,43 [0,08; 2,22] p=0,3148
>65 kg bis 85 kg	7/95 (7,4%)	NA [NA; NA]	7/71 (9,9%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,24; 2,18] p=0,5689	0,75 [0,28; 2,04] p=0,5688	-2,50% [-11,20%; 6,20%] p=0,5747	0,64 [0,22; 1,91] p=0,4264
>85 kg	3/36 (8,3%)	NA [NA; NA]	3/45 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,24; 6,72] p=0,7773	1,25 [0,27; 5,83] p=0,7763	1,70% [-9,90%; 13,30%] p=0,7783	0,39 [0,04; 3,77] p=0,4167

Subgruppe	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Subgruppe: Nierenfunktionsstatus zu Baseline, Interaktion: p=0,4907								
<60 ml/min	3/67 (4,5%)	NA [NA; NA]	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,12; 2,30] p=0,3872	0,55 [0,14; 2,19] p=0,3934	-3,70% [-12,20%; 4,80%] p=0,3900	0,34 [0,07; 1,78] p=0,2031
≥60 ml/min	9/126 (7,1%)	NA [NA; NA]	10/127 (7,9%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,35; 2,29] p=0,8257	0,91 [0,38; 2,16] p=0,8255	-0,70% [-7,20%; 5,80%] p=0,8253	0,70 [0,27; 1,83] p=0,4619
Jegliche UE – UE von besonderem Interesse – SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Subgruppe: Kardiale Beteiligung zu Baseline, Interaktion: p=0,6122								
ja	10/140 (7,1%)	NA [NA; NA]	11/133 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,35; 2,08] p=0,7272	0,86 [0,38; 1,97] p=0,7269	-1,10% [-7,50%; 5,20%] p=0,7271	0,75 [0,31; 1,82] p=0,5273
nein	2/53 (3,8%)	NA [NA; NA]	4/55 (7,3%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,09; 2,85] p=0,4296	0,52 [0,10; 2,71] p=0,4371	-3,50% [-12,10%; 5,10%] p=0,4235	NA [NA; NA] p=0,9950

Anhang 4-J: Verträglichkeitsendpunkte – Finaler Datenschnitt - RCT

Ergänzend zu den in Abschnitt 4.3.1 präsentierten Ergebnissen werden in diesem Anhang 4-J für die Safety-Population die Analysen des finalen Datenschnitts der Studie ANDROMEDA auf Gesamtebene tabellarisch für Sicherheit und Verträglichkeit dargestellt.

Nachfolgend erfolgt die Darstellung folgender UE als Gesamtrate, sowie als detaillierte Darstellung der primären SOC und der zugehörigen PT gemäß MedDRA:

- Jegliche UE (nur ergänzend dargestellt)
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)
- Schwerwiegende UE
- UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente)
- UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch aller Therapiekomponenten)

Weiterhin erfolgt eine Darstellung der in Tabelle 4-87 definierten UE von besonderem Interesse.

Die Operationalisierung und Definition der Schwellenwerte für die Häufigkeit zur Darstellung der SOC und dazugehörigen PT sind Tabelle 4-87 zu entnehmen.

Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten – RCT

Anhang 4-J Tabelle 4-35: Ergebnisse für Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Finaler Datenschnitt (15.11.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	190/193 (98,4%)	0,10 [0,07; 0,13]	185/188 (98,4%)	0,18 [0,10; 0,26]	1,01 [0,20; 5,04] p=0,9911	1,00 [0,97; 1,03] p=0,9911	0,00% [-2,50%; 2,50%] p=0,9911	1,16 [0,94; 1,43] p=0,1824
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ANDROMEDA	126/193 (65,3%)	3,61 [2,40; 4,86]	114/188 (60,6%)	3,48 [2,53; 4,40]	1,26 [0,82; 1,93] p=0,2880	1,08 [0,93; 1,26] p=0,2913	5,10% [-4,30%; 14,60%] p=0,2881	1,01 [0,78; 1,32] p=0,9093
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	91/193 (47,2%)	NA [9,43; NA]	68/188 (36,2%)	NA [NA; NA]	1,66 [1,08; 2,54] p=0,0196	1,32 [1,04; 1,67] p=0,0218	11,40% [1,90%; 20,80%] p=0,0190	1,01 [0,73; 1,41] p=0,9339
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	22/193 (11,4%)	NA [NA; NA]	17/188 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,67; 2,52] p=0,4446	1,26 [0,69; 2,30] p=0,4465	2,40% [-3,70%; 8,50%] p=0,4448	1,04 [0,54; 2,01] p=0,8945

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
ANDROMEDA	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	8/188 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,49; 3,27] p=0,6355	1,25 [0,50; 3,12] p=0,6359	1,00% [-3,20%; 5,30%] p=0,6338	0,84 [0,30; 2,31] p=0,7333

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 Finaler Datenschnitt (94)

Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – RCT

Jegliche unerwünschten Ereignisse

Anhang 4-J Tabelle 4-36: 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	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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 (15.11.2024)								
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	148/193 (76,7%)	0,95 [0,69; 1,45]	138/188 (73,4%)	1,18 [0,95; 1,84]	1,21 [0,75; 1,93] p=0,4385	1,05 [0,93; 1,17] p=0,4383	3,40% [-5,20%; 12,00%] p=0,4369	1,12 [0,88; 1,42] p=0,3518
Ödem peripher	71/193 (36,8%)	NA [NA; NA]	68/188 (36,2%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,68; 1,55] p=0,9154	1,01 [0,78; 1,32] p=0,9160	0,50% [-9,20%; 10,20%] p=0,9160	0,98 [0,69; 1,38] p=0,9036
Ermüdung	55/193 (28,5%)	NA [NA; NA]	53/188 (28,2%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,66; 1,63] p=0,8918	1,02 [0,75; 1,40] p=0,8919	0,60% [-8,30%; 9,50%] p=0,8918	0,95 [0,65; 1,40] p=0,8078
Asthenie	32/193 (16,6%)	NA [NA; NA]	20/188 (10,6%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,92; 3,05] p=0,0912	1,57 [0,92; 2,66] p=0,0960	6,00% [-0,90%; 12,80%] p=0,0886	1,43 [0,81; 2,53] p=0,2218
Fieber	26/193 (13,5%)	NA [NA; NA]	16/188 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,71 [0,87; 3,35] p=0,1185	1,59 [0,89; 2,84] p=0,1197	5,00% [-1,20%; 11,10%] p=0,1125	1,46 [0,77; 2,74] p=0,2461
Erythem an der Injektionsstelle	18/193 (9,3%)	NA [NA; NA]	21/188 (11,2%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,43; 1,64] p=0,6124	0,86 [0,47; 1,55] p=0,6100	-1,60% [-7,70%;	0,82 [0,43; 1,54] p=0,5316

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]**
							4,50%] p=0,6105	
Schüttelfrost	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	4/188 (2,1%)	NA [NA; NA]	2,49 [0,76; 8,15] p=0,1233	2,42 [0,76; 7,69] p=0,1354	3,00% [-0,70%; 6,70%] p=0,1161	2,42 [0,76; 7,74] p=0,1349
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	146/193 (75,6%)	0,85 [0,53; 1,54]	135/188 (71,8%)	1,12 [0,72; 1,64]	1,25 [0,78; 1,99] p=0,3496	1,06 [0,94; 1,19] p=0,3512	4,20% [-4,50%; 12,90%] p=0,3473	1,07 [0,84; 1,36] p=0,5757
Obstipation	70/193 (36,3%)	NA [NA; NA]	54/188 (28,7%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,93; 2,23] p=0,1091	1,26 [0,95; 1,69] p=0,1092	7,60% [-1,60%; 16,80%] p=0,1052	1,23 [0,86; 1,77] p=0,2567
Diarrhö	70/193 (36,3%)	NA [NA; NA]	57/188 (30,3%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,86; 2,01] p=0,2138	1,20 [0,90; 1,60] p=0,2146	6,10% [-3,40%; 15,60%] p=0,2106	1,02 [0,71; 1,46] p=0,9287
Übelkeit	55/193 (28,5%)	NA [NA; NA]	52/188 (27,7%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,67; 1,64] p=0,8435	1,03 [0,75; 1,43] p=0,8427	0,90% [-8,10%; 9,90%] p=0,8422	0,88 [0,59; 1,30] p=0,5215
Erbrechen	29/193 (15,0%)	NA [NA; NA]	21/188 (11,2%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,77; 2,58] p=0,2674	1,34 [0,80; 2,27] p=0,2680	3,80% [-2,90%; 10,60%] p=0,2636	0,99 [0,55; 1,80] p=0,9768
Abdominalschmerz	22/193 (11,4%)	NA [NA; NA]	18/188 (9,6%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,63; 2,39] p=0,5496	1,20 [0,67; 2,13] p=0,5476	1,90% [-4,20%; 8,00%] p=0,5471	0,70 [0,35; 1,43] p=0,3290

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Schmerzen Oberbauch	18/193 (9,3%)	NA [NA; NA]	13/188 (6,9%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,65; 2,88] p=0,4103	1,33 [0,67; 2,64] p=0,4111	2,30% [-3,20%; 7,80%] p=0,4078	1,17 [0,56; 2,44] p=0,6705
Bauch aufgetrieben	15/193 (7,8%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,57; 2,75] p=0,5872	1,23 [0,59; 2,58] p=0,5860	1,40% [-3,70%; 6,60%] p=0,5830	0,84 [0,37; 1,91] p=0,6749
Dyspepsie	8/193 (4,1%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,26; 1,61] p=0,3466	0,66 [0,27; 1,59] p=0,3499	-2,20% [-6,70%; 2,30%] p=0,3445	0,42 [0,15; 1,15] p=0,0921
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	136/193 (70,5%)	3,58 [2,76; 4,43]	101/188 (53,7%)	4,47 [2,92; 5,78]	2,07 [1,36; 3,17] p=0,0008	1,31 [1,12; 1,54] p=0,0009	16,80% [7,30%; 26,40%] p=0,0006	1,11 [0,85; 1,46] p=0,4292
Infektion der oberen Atemwege	50/193 (25,9%)	NA [NA; NA]	21/188 (11,2%)	NA [NA; NA]	2,87 [1,64; 5,00] p=0,0001	2,38 [1,49; 3,80] p=0,0003	15,20% [7,50%; 22,80%] p=0,0001	1,70 [0,99; 2,91] p=0,0523
Pneumonie	24/193 (12,4%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	2,13 [1,02; 4,46] p=0,0418	1,96 [1,01; 3,79] p=0,0452	6,10% [0,30%; 11,80%] p=0,0381	1,15 [0,54; 2,45] p=0,7209
Nasopharyngitis	20/193 (10,4%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,88; 4,07] p=0,1005	1,79 [0,88; 3,63] p=0,1063	4,60% [-0,80%; 10,10%] p=0,0977	1,23 [0,56; 2,71] p=0,6098
Harnwegsinfektion	17/193 (8,8%)	NA [NA; NA]	6/188 (3,2%)	NA [NA; NA]	3,03 [1,17; 7,87] p=0,0182	2,86 [1,14; 7,21] p=0,0257	5,80% [1,00%; 10,50%] p=0,0168	1,01 [0,33; 3,13] p=0,9880

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Herpes zoster	13/193 (6,7%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,47; 2,42] p=0,8717	1,06 [0,50; 2,28] p=0,8719	0,40% [-4,50%; 5,40%] p=0,8714	0,71 [0,30; 1,68] p=0,4305
Konjunktivitis	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	2,48 [0,85; 7,27] p=0,0889	2,37 [0,85; 6,58] p=0,0992	3,60% [-0,50%; 7,70%] p=0,0847	2,13 [0,74; 6,11] p=0,1606
Bronchitis	11/193 (5,7%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	2,22 [0,76; 6,51] p=0,1351	2,15 [0,77; 5,97] p=0,1426	3,10% [-0,90%; 7,10%] p=0,1325	0,56 [0,13; 2,39] p=0,4338
Rhinitis	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	4,55 [1,01; 20,55] p=0,0252	4,48 [1,05; 19,09] p=0,0426	4,00% [0,50%; 7,50%] p=0,0245	2,24 [0,44; 11,40] p=0,3325
Hordeolum	9/193 (4,7%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,32; 1,96] p=0,6159	0,80 [0,34; 1,89] p=0,6167	-1,20% [-5,70%; 3,40%] p=0,6175	0,65 [0,26; 1,64] p=0,3611
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	123/193 (63,7%)	2,79 [1,64; 3,71]	103/188 (54,8%)	3,75 [2,56; 5,85]	1,44 [0,95; 2,18] p=0,0819	1,16 [0,98; 1,37] p=0,0825	8,80% [-1,10%; 18,60%] p=0,0800	1,15 [0,88; 1,50] p=0,3102
Periphere sensorische Neuropathie	65/193 (33,7%)	NA [NA; NA]	37/188 (19,7%)	NA [NA; NA]	2,04 [1,28; 3,27] p=0,0027	1,68 [1,19; 2,38] p=0,0031	13,70% [4,90%; 22,40%] p=0,0022	1,39 [0,92; 2,12] p=0,1192
Schwindelgefühl	31/193 (16,1%)	NA [NA; NA]	26/188 (13,8%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,69; 2,10] p=0,5153	1,17 [0,72; 1,91] p=0,5217	2,40% [-4,90%; 9,60%] p=0,5200	1,09 [0,64; 1,86] p=0,7410

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Kopfschmerz	30/193 (15,5%)	NA [NA; NA]	18/188 (9,6%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,93; 3,31] p=0,0828	1,61 [0,94; 2,77] p=0,0850	5,90% [-0,70%; 12,40%] p=0,0779	1,45 [0,80; 2,65] p=0,2252
Parästhesie	17/193 (8,8%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,66; 3,12] p=0,3605	1,40 [0,68; 2,86] p=0,3624	2,50% [-2,80%; 7,80%] p=0,3553	1,17 [0,54; 2,54] p=0,6836
Synkope	16/193 (8,3%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,60; 2,89] p=0,4940	1,28 [0,63; 2,62] p=0,4972	1,80% [-3,40%; 7,00%] p=0,4941	1,10 [0,51; 2,38] p=0,8091
Geschmacksstörung	15/193 (7,8%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,59; 2,94] p=0,5013	1,29 [0,61; 2,71] p=0,5021	1,70% [-3,30%; 6,80%] p=0,5015	1,28 [0,58; 2,79] p=0,5388
Tremor	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	6,43 [1,42; 29,27] p=0,0065	6,09 [1,36; 27,21] p=0,0180	5,30% [1,50%; 9,00%] p=0,0056	4,86 [1,06; 22,24] p=0,0414
Neuralgie	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	1,92 [0,65; 5,66] p=0,2285	1,91 [0,65; 5,58] p=0,2400	2,40% [-1,50%; 6,30%] p=0,2265	1,48 [0,48; 4,53] p=0,4936
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	114/193 (59,1%)	6,14 [3,58; 10,15]	74/188 (39,4%)	NA [6,04; NA]	2,23 [1,48; 3,38] p=0,0001	1,50 [1,21; 1,85] p=0,0002	19,70% [9,80%; 29,50%] p<0,0001	1,36 [1,00; 1,84] p=0,0486
Dyspnoe	49/193 (25,4%)	NA [NA; NA]	32/188 (17,0%)	NA [NA; NA]	1,71 [1,03; 2,84] p=0,0388	1,50 [1,02; 2,22] p=0,0407	8,60% [0,50%; 16,60%] p=0,0369	1,14 [0,71; 1,84] p=0,5788

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Husten	35/193 (18,1%)	NA [NA; NA]	19/188 (10,1%)	NA [NA; NA]	2,00 [1,10; 3,64] p=0,0220	1,82 [1,08; 3,06] p=0,0248	8,20% [1,30%; 15,20%] p=0,0205	1,28 [0,71; 2,32] p=0,4158
Schmerzen im Oropharynx	15/193 (7,8%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	3,19 [1,12; 9,09] p=0,0239	2,97 [1,10; 8,05] p=0,0322	5,20% [0,80%; 9,50%] p=0,0213	1,74 [0,58; 5,21] p=0,3193
Husten mit Auswurf	13/193 (6,7%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	14,45 [1,86; 112,31] p=0,0012	12,53 [1,68; 93,72] p=0,0138	6,20% [2,50%; 9,80%] p=0,0010	8,64 [1,09; 68,30] p=0,0409
Nasenverstopfung	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	6,41 [1,40; 29,45] p=0,0072	5,80 [1,34; 25,11] p=0,0187	5,20% [1,50%; 8,90%] p=0,0061	2,79 [0,56; 13,89] p=0,2093
Pleuraerguss	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	10/188 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,50; 2,88] p=0,6834	1,19 [0,52; 2,68] p=0,6848	1,00% [-3,70%; 5,60%] p=0,6824	0,90 [0,38; 2,18] p=0,8204
Epistaxis	11/193 (5,7%)	NA [NA; NA]	3/188 (1,6%)	NA [NA; NA]	3,67 [0,99; 13,56] p=0,0396	3,43 [0,98; 11,97] p=0,0532	4,00% [0,30%; 7,70%] p=0,0351	3,18 [0,88; 11,58] p=0,0789
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	100/193 (51,8%)	11,34 [3,94; NA]	84/188 (44,7%)	NA [3,88; NA]	1,36 [0,90; 2,05] p=0,1506	1,16 [0,95; 1,43] p=0,1494	7,30% [-2,50%; 17,10%] p=0,1454	1,04 [0,77; 1,40] p=0,8041
Hypokaliämie	26/193 (13,5%)	NA [NA; NA]	28/188 (14,9%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,51; 1,62] p=0,7364	0,92 [0,56; 1,51] p=0,7380	-1,20% [-8,20%; 5,80%] p=0,7374	0,74 [0,42; 1,29] p=0,2874
Appetit vermindert	21/193 (10,9%)	NA [NA; NA]	23/188 (12,2%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,45; 1,65] p=0,6547	0,88 [0,51; 1,52] p=0,6551	-1,40% [-7,70%; 4,80%] p=0,6550	0,72 [0,39; 1,33] p=0,2949

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]**
Hyponatriämie	16/193 (8,3%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	2,58 [1,00; 6,65] p=0,0453	2,33 [0,99; 5,51] p=0,0529	4,80% [0,20%; 9,40%] p=0,0420	1,99 [0,80; 4,92] p=0,1386
Hyperkaliämie	15/193 (7,8%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	2,14 [0,85; 5,43] p=0,1043	2,05 [0,84; 5,02] p=0,1158	3,80% [-0,70%; 8,40%] p=0,0998	1,25 [0,47; 3,37] p=0,6543
Hyperurikämie	14/193 (7,3%)	NA [NA; NA]	8/188 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,82 [0,74; 4,47] p=0,1877	1,76 [0,75; 4,12] p=0,1945	3,20% [-1,50%; 7,80%] p=0,1843	1,11 [0,43; 2,89] p=0,8261
Hypokalzämie	13/193 (6,7%)	NA [NA; NA]	9/188 (4,8%)	7,26 [7,26; NA]	1,45 [0,60; 3,48] p=0,4059	1,42 [0,62; 3,22] p=0,4081	2,00% [-2,70%; 6,70%] p=0,4045	1,01 [0,40; 2,53] p=0,9825
Hyperglykämie	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,69; 4,74] p=0,2275	1,75 [0,70; 4,38] p=0,2323	2,70% [-1,60%; 7,10%] p=0,2221	1,55 [0,60; 4,01] p=0,3632
Hypoalbuminämie	9/193 (4,7%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,32; 1,99] p=0,6291	0,81 [0,34; 1,92] p=0,6288	-1,10% [-5,60%; 3,30%] p=0,6266	0,71 [0,28; 1,77] p=0,4606
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	97/193 (50,3%)	14,85 [6,50; NA]	42/188 (22,3%)	NA [NA; NA]	3,49 [2,23; 5,47] p<0,0001	2,23 [1,65; 3,00] p<0,0001	27,70% [18,50%; 37,00%] p<0,0001	2,00 [1,37; 2,92] p=0,0003
Ausschlag	19/193 (9,8%)	NA [NA; NA]	13/188 (6,9%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,71; 3,04] p=0,2983	1,42 [0,73; 2,78] p=0,3005	3,00% [-2,60%; 8,60%] p=0,2993	0,91 [0,42; 1,99] p=0,8142

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]**
Pruritus	16/193 (8,3%)	NA [NA; NA]	8/188 (4,3%)	NA [NA; NA]	2,02 [0,84; 4,80] p=0,1076	1,92 [0,85; 4,33] p=0,1141	4,00% [-0,90%; 8,90%] p=0,1062	0,77 [0,28; 2,14] p=0,6137
Trockene Haut	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	5,90 [1,33; 26,19] p=0,0085	5,80 [1,29; 26,08] p=0,0219	5,10% [1,40%; 8,80%] p=0,0073	3,88 [0,83; 18,14] p=0,0849
Erythem	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	3/188 (1,6%)	NA [NA; NA]	4,23 [1,14; 15,71] p=0,0218	3,82 [1,11; 13,14] p=0,0333	4,50% [0,80%; 8,30%] p=0,0187	3,57 [0,99; 12,79] p=0,0510
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
Gesamte SOC	94/193 (48,7%)	12,39 [6,47; NA]	52/188 (27,7%)	NA [NA; NA]	2,52 [1,64; 3,87] p<0,0001	1,77 [1,35; 2,33] p<0,0001	21,40% [11,80%; 30,90%] p<0,0001	1,54 [1,08; 2,19] p=0,0167
Rückenschmerzen	28/193 (14,5%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	2,74 [1,31; 5,69] p=0,0053	2,45 [1,27; 4,71] p=0,0074	8,60% [2,70%; 14,60%] p=0,0047	1,66 [0,79; 3,50] p=0,1805
Arthralgie	24/193 (12,4%)	NA [NA; NA]	9/188 (4,8%)	NA [NA; NA]	2,88 [1,31; 6,34] p=0,0063	2,66 [1,27; 5,58] p=0,0095	7,90% [2,30%; 13,50%] p=0,0059	1,19 [0,50; 2,85] p=0,6984
Schmerz in einer Extremität	24/193 (12,4%)	NA [NA; NA]	9/188 (4,8%)	NA [NA; NA]	2,96 [1,32; 6,63] p=0,0062	2,68 [1,28; 5,64] p=0,0092	7,90% [2,30%; 13,40%] p=0,0053	1,42 [0,61; 3,30] p=0,4137
Muskelspasmen	19/193 (9,8%)	NA [NA; NA]	10/188 (5,3%)	NA [NA; NA]	2,05 [0,92; 4,56] p=0,0752	1,91 [0,92; 3,93] p=0,0807	4,80% [-0,50%; 10,00%] p=0,0738	1,68 [0,77; 3,66] p=0,1901

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]**
Myalgie	17/193 (8,8%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	2,50 [1,01; 6,20] p=0,0437	2,36 [1,00; 5,58] p=0,0504	5,10% [0,20%; 9,90%] p=0,0398	2,06 [0,84; 5,05] p=0,1157
Muskuläre Schwäche	16/193 (8,3%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,64; 3,18] p=0,3790	1,39 [0,66; 2,92] p=0,3807	2,30% [-2,80%; 7,40%] p=0,3759	1,32 [0,61; 2,87] p=0,4751
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	87/193 (45,1%)	NA [3,94; NA]	77/188 (41,0%)	NA [4,40; NA]	1,21 [0,80; 1,84] p=0,3655	1,11 [0,89; 1,39] p=0,3611	4,50% [-5,20%; 14,30%] p=0,3599	1,13 [0,83; 1,54] p=0,4393
Anämie	49/193 (25,4%)	NA [NA; NA]	44/188 (23,4%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,69; 1,84] p=0,6302	1,09 [0,77; 1,53] p=0,6290	2,00% [-6,20%; 10,30%] p=0,6283	0,98 [0,65; 1,48] p=0,9186
Lymphopenie	37/193 (19,2%)	NA [NA; NA]	28/188 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,80; 2,32] p=0,2617	1,29 [0,82; 2,03] p=0,2623	4,40% [-3,20%; 12,00%] p=0,2593	1,33 [0,81; 2,17] p=0,2594
Thrombozytopenie	34/193 (17,6%)	NA [NA; NA]	22/188 (11,7%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,92; 2,90] p=0,0950	1,52 [0,92; 2,51] p=0,1012	6,00% [-1,00%; 13,10%] p=0,0948	1,49 [0,86; 2,57] p=0,1525
Neutropenie	21/193 (10,9%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,87; 3,86] p=0,1081	1,74 [0,88; 3,42] p=0,1109	4,70% [-0,90%; 10,30%] p=0,1032	1,66 [0,81; 3,40] p=0,1672
Leukopenie	11/193 (5,7%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,59; 4,53] p=0,3513	1,55 [0,61; 3,93] p=0,3549	2,00% [-2,10%; 6,00%] p=0,3414	1,56 [0,60; 4,05] p=0,3612

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Untersuchungen								
Gesamte SOC	76/193 (39,4%)	NA [23,85; NA]	60/188 (31,9%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,92; 2,17] p=0,1103	1,25 [0,95; 1,63] p=0,1122	7,80% [-1,70%; 17,20%] p=0,1080	1,01 [0,70; 1,44] p=0,9719
Alaninaminotransferase erhöht	21/193 (10,9%)	NA [NA; NA]	10/188 (5,3%)	NA [NA; NA]	2,27 [1,03; 5,00] p=0,0391	2,08 [1,02; 4,25] p=0,0446	5,70% [0,30%; 11,10%] p=0,0374	1,53 [0,68; 3,40] p=0,3016
Aspartataminotransferase erhöht	20/193 (10,4%)	NA [NA; NA]	8/188 (4,3%)	NA [NA; NA]	2,67 [1,15; 6,15] p=0,0166	2,48 [1,13; 5,44] p=0,0235	6,30% [1,10%; 11,50%] p=0,0176	1,52 [0,62; 3,72] p=0,3621
Kreatinin im Blut erhöht	20/193 (10,4%)	NA [NA; NA]	16/188 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,63; 2,55] p=0,5076	1,23 [0,66; 2,29] p=0,5082	2,00% [-3,80%; 7,80%] p=0,5062	0,82 [0,40; 1,68] p=0,5835
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	13/193 (6,7%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,51; 2,75] p=0,6970	1,17 [0,54; 2,54] p=0,6948	1,00% [-3,80%; 5,80%] p=0,6934	0,89 [0,38; 2,08] p=0,7862
Gewicht erniedrigt	11/193 (5,7%)	NA [NA; NA]	6/188 (3,2%)	NA [NA; NA]	1,87 [0,67; 5,23] p=0,2354	1,82 [0,67; 4,94] p=0,2418	2,50% [-1,60%; 6,60%] p=0,2261	1,37 [0,48; 3,85] p=0,5557
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,36; 2,17] p=0,7984	0,90 [0,39; 2,07] p=0,7985	-0,60% [-5,10%; 3,90%] p=0,7972	0,58 [0,23; 1,51] p=0,2692
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	74/193 (38,3%)	NA [20,27; NA]	61/188 (32,4%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,85; 1,99] p=0,2358	1,18 [0,90; 1,55] p=0,2357	5,80% [-3,70%;	0,96 [0,67; 1,38] p=0,8355

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
							15,30%] p=0,2314	
Schlaflosigkeit	49/193 (25,4%)	NA [NA; NA]	47/188 (25,0%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,65; 1,66] p=0,8665	1,03 [0,73; 1,45] p=0,8665	0,70% [-7,90%; 9,40%] p=0,8663	0,91 [0,60; 1,38] p=0,6624
Angst	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,43; 2,26] p=0,9751	0,99 [0,45; 2,18] p=0,9752	-0,10% [-5,00%; 4,80%] p=0,9750	0,54 [0,21; 1,38] p=0,2003
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	72/193 (37,3%)	NA [NA; NA]	41/188 (21,8%)	NA [NA; NA]	2,30 [1,43; 3,71] p=0,0006	1,72 [1,25; 2,36] p=0,0008	15,60% [6,90%; 24,20%] p=0,0004	1,48 [0,99; 2,20] p=0,0560
Herzinsuffizienz	18/193 (9,3%)	NA [NA; NA]	10/188 (5,3%)	NA [NA; NA]	2,02 [0,87; 4,70] p=0,1002	1,81 [0,88; 3,73] p=0,1042	4,20% [-0,70%; 9,20%] p=0,0958	1,52 [0,68; 3,36] p=0,3053
Vorhofflimmern	15/193 (7,8%)	NA [NA; NA]	4/188 (2,1%)	NA [NA; NA]	4,09 [1,31; 12,80] p=0,0104	3,71 [1,26; 10,92] p=0,0172	5,70% [1,40%; 10,00%] p=0,0088	2,43 [0,76; 7,82] p=0,1360
Palpitationen	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	6/188 (3,2%)	NA [NA; NA]	2,02 [0,73; 5,60] p=0,1742	1,93 [0,74; 5,05] p=0,1800	3,00% [-1,20%; 7,10%] p=0,1657	1,39 [0,49; 3,97] p=0,5361
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	61/193 (31,6%)	NA [NA; NA]	43/188 (22,9%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,98; 2,44] p=0,0586	1,38 [0,98; 1,93] p=0,0614	8,60% [-0,30%; 17,60%] p=0,0578	1,20 [0,80; 1,80] p=0,3888

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Hypotonie	31/193 (16,1%)	NA [NA; NA]	21/188 (11,2%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,84; 2,71] p=0,1553	1,45 [0,85; 2,46] p=0,1680	5,00% [-2,00%; 12,00%] p=0,1619	1,29 [0,73; 2,29] p=0,3814
Hypertonie	14/193 (7,3%)	NA [NA; NA]	3/188 (1,6%)	NA [NA; NA]	4,91 [1,36; 17,71] p=0,0088	4,51 [1,30; 15,62] p=0,0175	5,50% [1,50%; 9,60%] p=0,0070	2,96 [0,80; 10,97] p=0,1040
Orthostasesyndrom	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,36; 2,09] p=0,7519	0,88 [0,39; 1,99] p=0,7516	-0,70% [-5,40%; 3,90%] p=0,7535	0,61 [0,24; 1,55] p=0,3037
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	55/193 (28,5%)	NA [NA; NA]	35/188 (18,6%)	NA [NA; NA]	1,73 [1,07; 2,79] p=0,0228	1,53 [1,05; 2,23] p=0,0256	9,90% [1,40%; 18,50%] p=0,0226	1,19 [0,77; 1,86] p=0,4343
Sehen verschwommen	13/193 (6,7%)	NA [NA; NA]	8/188 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,66; 3,92] p=0,2812	1,58 [0,67; 3,73] p=0,2917	2,50% [-2,10%; 7,20%] p=0,2879	1,24 [0,49; 3,10] p=0,6518
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	52/193 (26,9%)	NA [NA; NA]	25/188 (13,3%)	NA [NA; NA]	2,49 [1,46; 4,25] p=0,0007	2,06 [1,34; 3,17] p=0,0010	14,00% [6,10%; 21,90%] p=0,0005	1,27 [0,76; 2,13] p=0,3672
Kontusion	15/193 (7,8%)	NA [NA; NA]	6/188 (3,2%)	NA [NA; NA]	2,57 [0,99; 6,69] p=0,0441	2,46 [0,98; 6,16] p=0,0544	4,70% [0,10%; 9,30%] p=0,0448	1,57 [0,57; 4,31] p=0,3858
Sturz	15/193 (7,8%)	NA [NA; NA]	8/188 (4,3%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,81; 4,89] p=0,1290	1,89 [0,82; 4,35] p=0,1339	3,70% [-1,00%; 8,40%] p=0,1229	1,15 [0,45; 2,92] p=0,7714

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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	46/193 (23,8%)	NA [NA; NA]	34/188 (18,1%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,87; 2,38] p=0,1523	1,34 [0,90; 1,99] p=0,1552	6,00% [-2,10%; 14,10%] p=0,1489	0,95 [0,59; 1,52] p=0,8228
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,37; 2,23] p=0,8365	0,92 [0,40; 2,11] p=0,8362	-0,50% [-5,00%; 4,00%] p=0,8352	0,73 [0,30; 1,79] p=0,4936
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse								
Gesamte SOC	23/193 (11,9%)	NA [NA; NA]	10/188 (5,3%)	NA [NA; NA]	2,38 [1,11; 5,08] p=0,0219	2,26 [1,10; 4,65] p=0,0269	6,70% [1,00%; 12,30%] p=0,0207	1,09 [0,46; 2,57] p=0,8462
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths								
Gesamte SOC	19/193 (9,8%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	4,13 [1,50; 11,43] p=0,0037	3,72 [1,43; 9,68] p=0,0072	7,20% [2,50%; 12,00%] p=0,0030	2,59 [0,93; 7,26] p=0,0698
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	14/193 (7,3%)	NA [NA; NA]	3/188 (1,6%)	NA [NA; NA]	4,85 [1,38; 17,05] p=0,0067	4,60 [1,35; 15,68] p=0,0147	5,80% [1,60%; 9,90%] p=0,0060	0,67 [0,11; 4,03] p=0,6637
Leber- und Gallenerkrankungen								
Gesamte SOC	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	15/188 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,35; 1,67] p=0,4925	0,78 [0,38; 1,60] p=0,4911	-1,80% [-7,00%; 3,40%] p=0,4936	0,57 [0,25; 1,30] p=0,1831

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 Finaler Datenschnitt(94)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥3)

Anhang 4-J Tabelle 4-37: 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	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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 (15.11.2024)								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	39/193 (20,2%)	NA [NA; NA]	19/188 (10,1%)	NA [NA; NA]	2,37 [1,29; 4,33] p=0,0048	2,03 [1,22; 3,36] p=0,0061	10,30% [3,30%; 17,20%] p=0,0040	1,42 [0,79; 2,54] p=0,2387
Pneumonie	16/193 (8,3%)	NA [NA; NA]	8/188 (4,3%)	NA [NA; NA]	2,08 [0,85; 5,07] p=0,1028	1,96 [0,86; 4,46] p=0,1093	4,00% [-0,70%; 8,80%] p=0,0981	1,35 [0,55; 3,30] p=0,5102
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	36/193 (18,7%)	NA [NA; NA]	33/188 (17,6%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,64; 1,83] p=0,7845	1,06 [0,69; 1,63] p=0,7844	1,10% [-6,60%; 8,70%] p=0,7838	1,02 [0,63; 1,65] p=0,9289
Lymphopenie	25/193 (13,0%)	NA [NA; NA]	19/188 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,71; 2,55] p=0,3615	1,30 [0,74; 2,28] p=0,3610	3,00% [-3,40%; 9,40%] p=0,3571	1,30 [0,72; 2,38] p=0,3829
Neutropenie	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	2,14 [0,70; 6,54] p=0,1773	2,04 [0,71; 5,88] p=0,1846	2,70% [-1,20%; 6,50%] p=0,1707	1,77 [0,59; 5,30] p=0,3055
Herzerkrankungen								

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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	34/193 (17,6%)	NA [NA; NA]	24/188 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,84; 2,75] p=0,1655	1,39 [0,87; 2,24] p=0,1688	4,90% [-2,00%; 11,80%] p=0,1611	1,15 [0,67; 1,98] p=0,6086
Herzinsuffizienz	14/193 (7,3%)	NA [NA; NA]	6/188 (3,2%)	NA [NA; NA]	2,81 [0,96; 8,26] p=0,0519	2,35 [0,97; 5,69] p=0,0583	4,20% [0,00%; 8,40%] p=0,0480	1,75 [0,65; 4,71] p=0,2661
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	31/193 (16,1%)	NA [NA; NA]	27/188 (14,4%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,66; 2,06] p=0,5962	1,14 [0,71; 1,82] p=0,5963	1,90% [-5,20%; 9,00%] p=0,5948	1,05 [0,62; 1,78] p=0,8495
Ermüdung	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	6/188 (3,2%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,60; 4,57] p=0,3233	1,64 [0,59; 4,54] p=0,3386	2,00% [-2,00%; 6,10%] p=0,3289	1,33 [0,46; 3,83] p=0,6014
Ödem peripher	6/193 (3,1%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,20; 1,46] p=0,2098	0,54 [0,20; 1,46] p=0,2236	-2,70% [-6,80%; 1,50%] p=0,2139	0,51 [0,19; 1,38] p=0,1846
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	27/193 (14,0%)	NA [NA; NA]	29/188 (15,4%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,52; 1,63] p=0,7704	0,93 [0,57; 1,51] p=0,7708	-1,10% [-8,10%; 6,00%] p=0,7697	0,69 [0,39; 1,20] p=0,1845
Hypokaliämie	4/193 (2,1%)	NA [NA; NA]	10/188 (5,3%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,12; 1,25] p=0,1042	0,40 [0,13; 1,25] p=0,1159	-3,10% [-6,90%; 0,60%] p=0,1005	0,27 [0,07; 1,00] p=0,0495
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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	26/193 (13,5%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	2,53 [1,21; 5,29] p=0,0121	2,35 [1,18; 4,68] p=0,0153	7,70% [1,80%; 13,60%] p=0,0102	2,02 [0,98; 4,12] p=0,0549
Diarrhö	11/193 (5,7%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,62 [0,61; 4,29] p=0,3333	1,59 [0,61; 4,14] p=0,3385	2,10% [-2,10%; 6,40%] p=0,3272	1,53 [0,59; 3,96] p=0,3790
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	25/193 (13,0%)	NA [NA; NA]	20/188 (10,6%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,66; 2,35] p=0,5064	1,20 [0,70; 2,06] p=0,5075	2,20% [-4,20%; 8,50%] p=0,5071	1,01 [0,55; 1,86] p=0,9628
Synkope	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,41; 2,21] p=0,9145	0,96 [0,44; 2,08] p=0,9150	-0,30% [-5,10%; 4,60%] p=0,9148	0,78 [0,34; 1,81] p=0,5609
Untersuchungen								
Gesamte SOC	18/193 (9,3%)	NA [NA; NA]	14/188 (7,4%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,63; 2,81] p=0,4519	1,29 [0,67; 2,48] p=0,4504	2,10% [-3,30%; 7,60%] p=0,4488	0,99 [0,47; 2,08] p=0,9817
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	17/193 (8,8%)	NA [NA; NA]	14/188 (7,4%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,58; 2,53] p=0,6160	1,19 [0,61; 2,32] p=0,6165	1,40% [-4,10%; 6,90%] p=0,6166	0,92 [0,44; 1,92] p=0,8265
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	13/193 (6,7%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [7,10; NA]	1,07 [0,47; 2,44] p=0,8696	1,07 [0,50; 2,27] p=0,8690	0,40% [-4,50%;	0,76 [0,33; 1,77] p=0,5287

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]**
							5,30%] p=0,8685	
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	11/193 (5,7%)	NA [NA; NA]	8/188 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,55; 3,52] p=0,4884	1,37 [0,56; 3,35] p=0,4899	1,60% [-2,80%; 5,90%] p=0,4865	1,22 [0,48; 3,11] p=0,6706
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
Gesamte SOC	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	3/188 (1,6%)	8,02 [8,02; NA]	3,17 [0,84; 11,87] p=0,0702	3,00 [0,86; 10,44] p=0,0835	3,40% [-0,20%; 7,00%] p=0,0647	2,23 [0,59; 8,42] p=0,2387

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 Finaler Datenschnitt (94)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Anhang 4-J Tabelle 4-38: 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	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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 (15.11.2024)								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	38/193 (19,7%)	NA [NA; NA]	16/188 (8,5%)	NA [NA; NA]	2,66 [1,42; 4,97] p=0,0017	2,32 [1,33; 4,03] p=0,0028	11,10% [4,30%; 18,00%] p=0,0015	1,49 [0,80; 2,79] p=0,2116
Pneumonie	14/193 (7,3%)	NA [NA; NA]	9/188 (4,8%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,65; 3,65] p=0,3324	1,50 [0,66; 3,39] p=0,3358	2,40% [-2,40%; 7,10%] p=0,3287	1,01 [0,41; 2,46] p=0,9891
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	34/193 (17,6%)	NA [NA; NA]	25/188 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,81; 2,60] p=0,2189	1,34 [0,84; 2,13] p=0,2229	4,40% [-2,50%; 11,30%] p=0,2149	1,12 [0,66; 1,91] p=0,6821
Herzinsuffizienz	14/193 (7,3%)	NA [NA; NA]	8/188 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,92 [0,75; 4,93] p=0,1698	1,75 [0,78; 3,93] p=0,1733	3,20% [-1,30%; 7,60%] p=0,1657	1,34 [0,54; 3,29] p=0,5276
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	17/193 (8,8%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,65; 3,05] p=0,3778	1,37 [0,68; 2,75] p=0,3772	2,40% [-2,90%; 7,70%] p=0,3763	1,17 [0,55; 2,51] p=0,6789
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	17/193 (8,8%)	NA [NA; NA]	11/188 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,71; 3,44] p=0,2608	1,52 [0,73; 3,15] p=0,2643	3,00% [-2,20%; 8,20%] p=0,2581	1,27 [0,59; 2,75] p=0,5460

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	9/193 (4,7%)	NA [NA; NA]	10/188 (5,3%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,34; 2,18] p=0,7596	0,87 [0,36; 2,09] p=0,7592	-0,70% [-5,10%; 3,70%] p=0,7596	0,65 [0,25; 1,72] p=0,3872

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 Finaler Datenschnitt (94)

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

Anhang 4-J Tabelle 4-39: Ergebnisse für Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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 (15.11.2024)								
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	5/193 (2,6%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,29; 3,50] p=0,9993	1,00 [0,29; 3,45] p=0,9993	0,00% [-3,20%; 3,20%] p=0,9993	0,74 [0,20; 2,76] p=0,6518
Gesichtsödem	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3189	NA [NA; NA] NA
Ermüdung	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,05; 5,95] p=0,6129	0,55 [0,05; 5,89] p=0,6183	-0,50% [-2,20%; 1,30%] p=0,6128	NA [NA; NA] p=0,9965
Ödem	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3173	NA [NA; NA] NA
Ödem peripher	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	3/188 (1,6%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,03; 3,22] p=0,3231	0,33 [0,03; 3,33] p=0,3475	-1,00% [-3,10%; 1,00%] p=0,3195	0,32 [0,03; 3,12] p=0,3294
Fieber	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3228	NA [NA; NA] NA
Plötzlicher Tod	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%;	NA [NA; NA] NA

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
							1,50%] p=0,3129	
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3192	NA [NA; NA] p=0,9984
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	3/193 (1,6%)	NA [NA; NA]	3/188 (1,6%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,19; 4,53] p=0,9175	0,92 [0,19; 4,49] p=0,9178	-0,10% [-2,70%; 2,40%] p=0,9184	0,92 [0,19; 4,60] p=0,9236
Herzinsuffizienz	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	3/188 (1,6%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,03; 2,85] p=0,2714	0,30 [0,03; 2,87] p=0,2994	-1,20% [-3,20%; 0,90%] p=0,2805	0,30 [0,03; 2,94] p=0,3030
Kardiogener Schock	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3189	NA [NA; NA] NA
Kardiovaskuläre Insuffizienz	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3228	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	3/193 (1,6%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,24; 8,93] p=0,6724	1,48 [0,24; 9,05] p=0,6744	0,50% [-1,80%; 2,80%] p=0,6696	1,36 [0,23; 8,14] p=0,7386
Periphere sensorische Neuropathie	3/193 (1,6%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	2,82 [0,30; 26,67] p=0,3439	2,82 [0,30; 26,58] p=0,3652	1,00% [-1,00%; 3,00%] p=0,3398	2,65 [0,28; 25,52] p=0,3993

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]**
Neuralgie	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3189	NA [NA; NA] NA
Status epilepticus	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,50%; 0,50%] p=0,3324	NA [NA; NA] p=0,9984
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,14; 7,00] p=0,9935	1,01 [0,15; 6,85] p=0,9935	0,00% [-2,10%; 2,10%] p=0,9936	0,99 [0,14; 7,03] p=0,9922
Aszites	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,50%; 1,60%] p=0,3003	NA [NA; NA] NA
Diarrhö	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3129	NA [NA; NA] NA
Magengeschwür	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,50%; 1,60%] p=0,3003	NA [NA; NA] NA
Gastrointestinalblutung	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Übelkeit	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	1,86 [0,17; 20,53] p=0,6038	1,86 [0,17; 20,17] p=0,6095	0,50% [-1,30%; 2,30%] p=0,6022	1,79 [0,16; 19,88] p=0,6334
Pneumonie	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,06; 14,77] p=0,9652	0,94 [0,06; 14,53] p=0,9652	0,00% [-1,50%; 1,40%] p=0,9654	0,87 [0,05; 13,95] p=0,9192
Septischer Schock	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3228	NA [NA; NA] NA
Untersuchungen								
Gesamte SOC	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10% [-0,40%; 2,50%] p=0,1511	NA [NA; NA] NA
Alaninaminotransferase erhöht	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3228	NA [NA; NA] NA
Aspartataminotransferase erhöht	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3228	NA [NA; NA] NA
Zytomegalie-Virustest positiv	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,50%; 1,60%] p=0,3003	NA [NA; NA] NA
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,18; 22,65] p=0,5547	2,00 [0,20; 20,51] p=0,5601	0,50% [-1,20%; 2,30%] p=0,5548	1,96 [0,18; 21,62] p=0,5837
Muskuläre Schwäche	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10% [-0,40%; 2,50%] p=0,1488	NA [NA; NA] NA
Schmerz in einer Extremität	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	1,96 [0,18; 21,32] p=0,5708	1,96 [0,18; 21,20] p=0,5780	0,50% [-1,30%; 2,30%] p=0,5708	0,96 [0,06; 15,32] p=0,9755
Alopezie	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3129	NA [NA; NA] NA
Ausschlag	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3129	NA [NA; NA] NA
Pruritus	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%;	NA [NA; NA] NA

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
							1,50%] p=0,3129	
Appetit vermindert	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3129	NA [NA; NA] NA
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3173	NA [NA; NA] NA
Blasenkrebs	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3173	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,06; 15,86] p=0,9862	0,98 [0,06; 16,14] p=0,9862	0,00% [-1,50%; 1,40%] p=0,9862	0,97 [0,06; 15,52] p=0,9820
Aspirationspneumonie	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3189	NA [NA; NA] NA
Dyspnoe	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3192	NA [NA; NA] p=0,9984
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-2,50%;	NA [NA; NA] p=0,9977

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
							0,40%] p=0,1559	
Lymphopenie	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3192	NA [NA; NA] p=0,9984
Thrombozytopenie	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Blepharitis	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/188 (1,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,50% [-3,30%; 0,20%] p=0,0868	NA [NA; NA] p=0,9972
Agitiertheit	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,00% [-2,40%; 0,40%] p=0,1678	NA [NA; NA] p=0,9977
Angst	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-2,50%; 0,40%] p=0,1559	NA [NA; NA] p=0,9977

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Depression	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3192	NA [NA; NA] p=0,9984
Schlaflosigkeit	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,50%; 0,50%] p=0,3424	NA [NA; NA] p=0,9984
Reizbarkeit	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Stimmungsänderung	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Suizidgedanken	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3192	NA [NA; NA] p=0,9984
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-2,50%; 0,40%] p=0,1559	NA [NA; NA] p=0,9977
Nierenversagen	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3192	NA [NA; NA] p=0,9984

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 Finaler Datenschnitt (94)

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

Anhang 4-J Tabelle 4-40: Ergebnisse für Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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 (15.11.2024)								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	3/193 (1,6%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	2,78 [0,29; 26,73] p=0,3500	2,78 [0,29; 26,41] p=0,3732	1,00% [-1,10%; 3,00%] p=0,3470	2,83 [0,29; 27,34] p=0,3677
Pneumonie	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,06; 14,77] p=0,9652	0,94 [0,06; 14,53] p=0,9652	0,00% [-1,50%; 1,40%] p=0,9654	0,87 [0,05; 13,95] p=0,9192
Pulmonale Sepsis	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3228	NA [NA; NA] NA
Septischer Schock	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3228	NA [NA; NA] NA
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,14; 7,62] p=0,9738	1,03 [0,15; 7,28] p=0,9736	0,00% [-2,00%; 2,10%] p=0,9735	0,50 [0,05; 5,56] p=0,5759
Herzinsuffizienz	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,05; 6,01] p=0,6018	0,54 [0,05; 5,54] p=0,6043	-0,50% [-2,20%; 1,30%] p=0,5995	NA [NA; NA] p=0,9964

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]
Kardiovaskuläre Insuffizienz	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3228	NA [NA; NA] NA
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,15; 7,60] p=0,9500	1,06 [0,15; 7,62] p=0,9500	0,10% [-2,00%; 2,10%] p=0,9499	0,52 [0,05; 5,78] p=0,5960
Ermüdung	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,05; 5,95] p=0,6129	0,55 [0,05; 5,89] p=0,6183	-0,50% [-2,20%; 1,30%] p=0,6128	NA [NA; NA] p=0,9965
Plötzlicher Tod	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3129	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,05; 5,45] p=0,5674	0,52 [0,05; 5,25] p=0,5768	-0,50% [-2,30%; 1,30%] p=0,5761	0,49 [0,04; 5,44] p=0,5642
Aszites	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,50%; 1,60%] p=0,3003	NA [NA; NA] NA
Magengeschwür	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,50%; 1,60%] p=0,3003	NA [NA; NA] NA
Gastrointestinalblutung	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%;	NA [NA; NA] p=0,9984

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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]**
							0,50%] p=0,3148	
Übelkeit	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Untersuchungen								
Gesamte SOC	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,50%; 1,60%] p=0,3003	NA [NA; NA] NA
Zytomegalie-Virustest positiv	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,50%; 1,60%] p=0,3003	NA [NA; NA] NA
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3173	NA [NA; NA] NA
Blasenkrebs	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3173	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3189	NA [NA; NA] NA
Aspirationspneumonie	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%;	NA [NA; NA] NA

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
							1,50%] p=0,3189	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3129	NA [NA; NA] NA
Ausschlag	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3129	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Thrombozytopenie	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Blepharitis	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Psychiatrische Erkrankungen								

Studie	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	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	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-2,50%; 0,40%] p=0,1559	NA [NA; NA] p=0,9977
Angst	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Depression	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3192	NA [NA; NA] p=0,9984
Reizbarkeit	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984
Stimmungsänderung	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 Finaler Datenschnitt (94)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Infusionsreaktionen

Anhang 4-J Tabelle 4-41: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen (nur für den D VCd-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse – *Infusionsreaktionen*[e]	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Finaler Datenschnitt (15.11.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	14/193 (7,3%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,20% [3,50%; 10,80%] p=0,0001	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ANDROMEDA	0	NA [NA; NA]	0	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	0	NA [NA; NA]	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)								
ANDROMEDA	0	NA [NA; NA]	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 – *Infusionsreaktionen*[e]	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
ANDROMEDA	0	NA [NA; NA]	0	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

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

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 Finaler Datenschnitt (94)

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle

Anhang 4-J Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (nur für den D-VCd-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - ***Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle***	**D-VCd**		**VCd**		**D-VCd vs. VCd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Finaler Datenschnitt (15.11.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	22/193 (11,4%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,50% [7,00%; 16,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ANDROMEDA	0	NA [NA; NA]	0	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	0	NA [NA; NA]	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)								
ANDROMEDA	0	NA [NA; NA]	0	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse - *Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
ANDROMEDA	0	NA [NA; NA]	0	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 Finaler Datenschnitt (94)

PT Neutropenie

Anhang 4-J Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – PT Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - *PT Neutropenie*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Finaler Datenschnitt (15.11.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	21/193 (10,9%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,87; 3,86] p=0,1081	1,74 [0,88; 3,42] p=0,1109	4,70% [-0,90%; 10,30%] p=0,1032	1,66 [0,81; 3,40] p=0,1672
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ANDROMEDA	10/193 (5,2%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	2,14 [0,70; 6,54] p=0,1773	2,04 [0,71; 5,88] p=0,1846	2,70% [-1,20%; 6,50%] p=0,1707	1,77 [0,59; 5,30] p=0,3055
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,50%; 1,60%] p=0,3003	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse - *PT Neutropenie*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 Finaler Datenschnitt (94)

PT Anämie

Anhang 4-J Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – PT Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - *PT Anämie*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Finaler Datenschnitt (15.11.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	49/193 (25,4%)	NA [NA; NA]	44/188 (23,4%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,69; 1,84] p=0,6302	1,09 [0,77; 1,53] p=0,6290	2,00% [-6,20%; 10,30%] p=0,6283	0,98 [0,65; 1,48] p=0,9186
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ANDROMEDA	8/193 (4,1%)	NA [NA; NA]	9/188 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,30; 2,29] p=0,7307	0,85 [0,34; 2,13] p=0,7272	-0,70% [-4,80%; 3,30%] p=0,7259	0,81 [0,31; 2,12] p=0,6727
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3192	NA [NA; NA] p=0,9984
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse - *PT Anämie*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 Finaler Datenschnitt (94)

PT Thrombozytopenie

Anhang 4-J Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – PT Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - *PT Thrombozytopenie*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Finaler Datenschnitt (15.11.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	34/193 (17,6%)	NA [NA; NA]	22/188 (11,7%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,92; 2,90] p=0,0950	1,52 [0,92; 2,51] p=0,1012	6,00% [-1,00%; 13,10%] p=0,0948	1,49 [0,86; 2,57] p=0,1525
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ANDROMEDA	6/193 (3,1%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,35; 4,08] p=0,7849	1,18 [0,36; 3,88] p=0,7837	0,50% [-2,80%; 3,80%] p=0,7809	1,10 [0,33; 3,64] p=0,8731
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,50%; 0,50%] p=0,3424	NA [NA; NA] p=0,9984
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984

UE von besonderem Interesse - *PT Thrombozytopenie*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 Finaler Datenschnitt (94)

PT Lymphopenie

Anhang 4-J Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - *PT Lymphopenie*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Finaler Datenschnitt (15.11.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	37/193 (19,2%)	NA [NA; NA]	28/188 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,80; 2,32] p=0,2617	1,29 [0,82; 2,03] p=0,2623	4,40% [-3,20%; 12,00%] p=0,2593	1,33 [0,81; 2,17] p=0,2594
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ANDROMEDA	25/193 (13,0%)	NA [NA; NA]	19/188 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,71; 2,55] p=0,3615	1,30 [0,74; 2,28] p=0,3610	3,00% [-3,40%; 9,40%] p=0,3571	1,30 [0,72; 2,38] p=0,3829
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,50%; 1,60%] p=0,2916	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3192	NA [NA; NA] p=0,9984

UE von besonderem Interesse - *PT Lymphopenie*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 Finaler Datenschnitt (94)

PT Leukopenie

Anhang 4-J Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – PT Leukopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - *PT Leukopenie*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Finaler Datenschnitt (15.11.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	11/193 (5,7%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,59; 4,53] p=0,3513	1,55 [0,61; 3,93] p=0,3549	2,00% [-2,10%; 6,00%] p=0,3414	1,56 [0,60; 4,05] p=0,3612
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ANDROMEDA	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,15; 9,52] p=0,8655	1,18 [0,18; 7,77] p=0,8642	0,20% [-1,80%; 2,10%] p=0,8637	1,22 [0,17; 8,68] p=0,8419
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse - *PT Leukopenie*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 Finaler Datenschnitt (94)

SMQ Blutungen

Anhang 4-J Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - *SMQ Blutungen*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Finaler Datenschnitt (15.11.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	61/193 (31,6%)	NA [NA; NA]	26/188 (13,8%)	NA [NA; NA]	2,97 [1,77; 4,99] p<0,0001	2,32 [1,53; 3,51] p<0,0001	18,00% [9,90%; 26,20%] p<0,0001	1,99 [1,24; 3,19] p=0,0045
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ANDROMEDA	6/193 (3,1%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	5,57 [0,67; 46,05] p=0,0763	5,57 [0,65; 47,87] p=0,1176	2,40% [-0,20%; 5,10%] p=0,0685	4,35 [0,51; 37,31] p=0,1800
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	7/193 (3,6%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	6,48 [0,80; 52,19] p=0,0468	6,48 [0,77; 54,63] p=0,0859	2,90% [0,10%; 5,70%] p=0,0402	6,32 [0,78; 51,48] p=0,0847
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984

UE von besonderem Interesse - *SMQ Blutungen*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,60%; 0,50%] p=0,3148	NA [NA; NA] p=0,9984

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRA Queries); UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 Finaler Datenschnitt (94)

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Anhang 4-J Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Finaler Datenschnitt (15.11.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	136/193 (70,5%)	3,58 [2,76; 4,43]	101/188 (53,7%)	4,47 [2,92; 5,78]	2,07 [1,36; 3,17] p=0,0008	1,31 [1,12; 1,54] p=0,0009	16,80% [7,30%; 26,40%] p=0,0006	1,11 [0,85; 1,46] p=0,4292
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ANDROMEDA	39/193 (20,2%)	NA [NA; NA]	19/188 (10,1%)	NA [NA; NA]	2,37 [1,29; 4,33] p=0,0048	2,03 [1,22; 3,36] p=0,0061	10,30% [3,30%; 17,20%] p=0,0040	1,42 [0,79; 2,54] p=0,2387
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	38/193 (19,7%)	NA [NA; NA]	16/188 (8,5%)	NA [NA; NA]	2,66 [1,42; 4,97] p=0,0017	2,32 [1,33; 4,03] p=0,0028	11,10% [4,30%; 18,00%] p=0,0015	1,49 [0,80; 2,79] p=0,2116
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	1,86 [0,17; 20,53] p=0,6038	1,86 [0,17; 20,17] p=0,6095	0,50% [-1,30%; 2,30%] p=0,6022	1,79 [0,16; 19,88] p=0,6334

UE von besonderem Interesse - *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*	**D-VCd**		**VCd**		**D-VCd vs. VCd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
ANDROMEDA	3/193 (1,6%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	2,78 [0,29; 26,73] p=0,3500	2,78 [0,29; 26,41] p=0,3732	1,00% [-1,10%; 3,00%] p=0,3470	2,83 [0,29; 27,34] p=0,3677

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 Finaler Datenschnitt (94)

PT Reaktivierung eines Herpes zoster

Anhang 4-J Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – PT Reaktivierung eines Herpes zoster aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - *PT Reaktivierung eines Herpes zoster*	**D-VCd**		**VCd**		**D-VCd vs. VCd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
Finaler Datenschnitt (15.11.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	13/193 (6,7%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,47; 2,42] p=0,8717	1,06 [0,50; 2,28] p=0,8719	0,40% [-4,50%; 5,40%] p=0,8714	0,71 [0,30; 1,68] p=0,4305
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,00% [-2,40%; 0,40%] p=0,1739	NA [NA; NA] p=0,9977
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,50%; 0,50%] p=0,3424	NA [NA; NA] p=0,9984
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse - *PT Reaktivierung eines Herpes zoster*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 Finaler Datenschnitt (94)

PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger

Anhang 4-J Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - *PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Finaler Datenschnitt (15.11.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	26/193 (13,5%)	NA [NA; NA]	16/188 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,87; 3,25] p=0,1172	1,59 [0,89; 2,87] p=0,1206	5,10% [-1,20%; 11,30%] p=0,1148	1,18 [0,61; 2,27] p=0,6303
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ANDROMEDA	3/193 (1,6%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,25; 9,74] p=0,6425	1,55 [0,23; 10,29] p=0,6492	0,50% [-1,70%; 2,80%] p=0,6375	1,50 [0,25; 9,01] p=0,6592
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,06; 18,59] p=0,9712	1,06 [0,06; 20,37] p=0,9712	0,00% [-1,40%; 1,40%] p=0,9703	1,14 [0,07; 18,31] p=0,9252
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse - *PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger*	**D-VCd**		**VCd**		**D-VCd vs. VCd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 Finaler Datenschnitt (94)

HLT Peripheres Neuropathie NEC

Anhang 4-J Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - *HLT Periphere Neuropathie NEC*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Finaler Datenschnitt (15.11.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	69/193 (35,8%)	NA [NA; NA]	40/188 (21,3%)	NA [NA; NA]	2,02 [1,28; 3,19] p=0,0025	1,65 [1,19; 2,30] p=0,0029	14,10% [5,10%; 23,00%] p=0,0021	1,40 [0,93; 2,09] p=0,1039
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2)								
ANDROMEDA	28/193 (14,5%)	NA [NA; NA]	20/188 (10,6%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,76; 2,61] p=0,2761	1,34 [0,79; 2,25] p=0,2763	3,70% [-2,90%; 10,30%] p=0,2763	0,98 [0,54; 1,78] p=0,9427
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ANDROMEDA	6/193 (3,1%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,33; 3,61] p=0,8869	1,09 [0,35; 3,39] p=0,8869	0,20% [-3,10%; 3,60%] p=0,8881	0,93 [0,28; 3,05] p=0,8983
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3189	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse - *HLT Peripheres Neuropathie NEC*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	3/193 (1,6%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	2,82 [0,30; 26,67] p=0,3439	2,82 [0,30; 26,58] p=0,3652	1,00% [-1,00%; 3,00%] p=0,3398	2,65 [0,28; 25,52] p=0,3993
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 Finaler Datenschnitt (94)

SOC Herzerkrankungen

Anhang 4-J Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – SOC Herzerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - *SOC Herzerkrankungen*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Finaler Datenschnitt (15.11.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	72/193 (37,3%)	NA [NA; NA]	41/188 (21,8%)	NA [NA; NA]	2,30 [1,43; 3,71] p=0,0006	1,72 [1,25; 2,36] p=0,0008	15,60% [6,90%; 24,20%] p=0,0004	1,48 [0,99; 2,20] p=0,0560
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ANDROMEDA	34/193 (17,6%)	NA [NA; NA]	24/188 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,84; 2,75] p=0,1655	1,39 [0,87; 2,24] p=0,1688	4,90% [-2,00%; 11,80%] p=0,1611	1,15 [0,67; 1,98] p=0,6086
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	34/193 (17,6%)	NA [NA; NA]	25/188 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,81; 2,60] p=0,2189	1,34 [0,84; 2,13] p=0,2229	4,40% [-2,50%; 11,30%] p=0,2149	1,12 [0,66; 1,91] p=0,6821
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	3/193 (1,6%)	NA [NA; NA]	3/188 (1,6%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,19; 4,53] p=0,9175	0,92 [0,19; 4,49] p=0,9178	-0,10% [-2,70%; 2,40%] p=0,9184	0,92 [0,19; 4,60] p=0,9236

UE von besonderem Interesse - *SOC Herzerkrankungen*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
ANDROMEDA	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,14; 7,62] p=0,9738	1,03 [0,15; 7,28] p=0,9736	0,00% [-2,00%; 2,10%] p=0,9735	0,50 [0,05; 5,56] p=0,5759

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 Finaler Datenschnitt (94)

SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Anhang 4-J Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - *SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Finaler Datenschnitt (15.11.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	46/193 (23,8%)	NA [NA; NA]	34/188 (18,1%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,87; 2,38] p=0,1523	1,34 [0,90; 1,99] p=0,1552	6,00% [-2,10%; 14,10%] p=0,1489	0,95 [0,59; 1,52] p=0,8228
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ANDROMEDA	13/193 (6,7%)	NA [NA; NA]	12/188 (6,4%)	NA [7,10; NA]	1,07 [0,47; 2,44] p=0,8696	1,07 [0,50; 2,27] p=0,8690	0,40% [-4,50%; 5,30%] p=0,8685	0,76 [0,33; 1,77] p=0,5287
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	8/193 (4,1%)	NA [NA; NA]	5/188 (2,7%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,52; 5,19] p=0,4061	1,59 [0,53; 4,79] p=0,4075	1,50% [-2,00%; 5,10%] p=0,3990	1,33 [0,42; 4,20] p=0,6253
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/188 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-2,50%; 0,40%] p=0,1559	NA [NA; NA] p=0,9977

UE von besonderem Interesse - ***SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege***	**D-VCd**		**VCd**		**D-VCd vs. VCd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 Finaler Datenschnitt (94)

SOC Leber- und Gallenerkrankungen

Anhang 4-J Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – SOC Leber- und Gallenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - *SOC Leber- und Gallenerkrankungen*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Finaler Datenschnitt (15.11.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	12/193 (6,2%)	NA [NA; NA]	15/188 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,35; 1,67] p=0,4925	0,78 [0,38; 1,60] p=0,4911	-1,80% [-7,00%; 3,40%] p=0,4936	0,57 [0,25; 1,30] p=0,1831
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
ANDROMEDA	1/193 (0,5%)	NA [NA; NA]	1/188 (0,5%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,06; 11,59] p=0,8864	0,83 [0,07; 10,20] p=0,8866	-0,10% [-1,60%; 1,40%] p=0,8928	NA [NA; NA] p=0,9975
Schwerwiegende UE								
ANDROMEDA	2/193 (1,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,00% [-0,40%; 2,50%] p=0,1566	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse - *SOC Leber- und Gallenerkrankungen*	**D-VCd**		**VCd**		**D-VCd vs. VCd**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**Median [95%-KI] (Monate) [b]**	**OR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RR [95%-KI] p-Wert [c]**	**RD [95%-KI] p-Wert [c]**	**HR [95%-KI] p-Wert [d]**
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
ANDROMEDA	0/193 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/188 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 Finaler Datenschnitt (94)

Sekundärmalignome

Anhang 4-J Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - *Sekundärmalignome*	D-VCd		VCd		D-VCd vs. VCd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median [95%-KI] (Monate) [b]	OR [95%-KI] p-Wert [c]	RR [95%-KI] p-Wert [c]	RD [95%-KI] p-Wert [c]	HR [95%-KI] p-Wert [d]
Finaler Datenschnitt (15.11.2024)								
Jegliche UE								
ANDROMEDA	14/193 (7,3%)	NA [NA; NA]	7/188 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,92 [0,77; 4,78] p=0,1490	1,88 [0,79; 4,50] p=0,1568	3,40% [-1,20%; 8,10%] p=0,1502	1,81 [0,73; 4,49] p=0,2002

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VCd an.

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Kardiales Stadium zu Baseline (Mayo-Stadium I vs. Mayo-Stadium II vs. Mayo-Stadium IIIa), Länder, die typischerweise eine Transplantation für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein), Nierenfunktionsstatus zu Baseline (CrCl <60 ml/min vs. CrCl ≥60 ml/min). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VCd an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414AMY3001 Finaler Datenschnitt (94)